

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1910

THÈSE

No 26

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE

Par **PIERRE ABRAMI**

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX

Né à Constantinople, le 1^{er} Juillet 1879

LES ICTÈRES INFECTIEUX

D'ORIGINE SEPTICÉMIQUE

ET L'INFECTION DESCENDANTE DES VOIES BILIAIRES

Président : M. GAUCHER, professeur.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

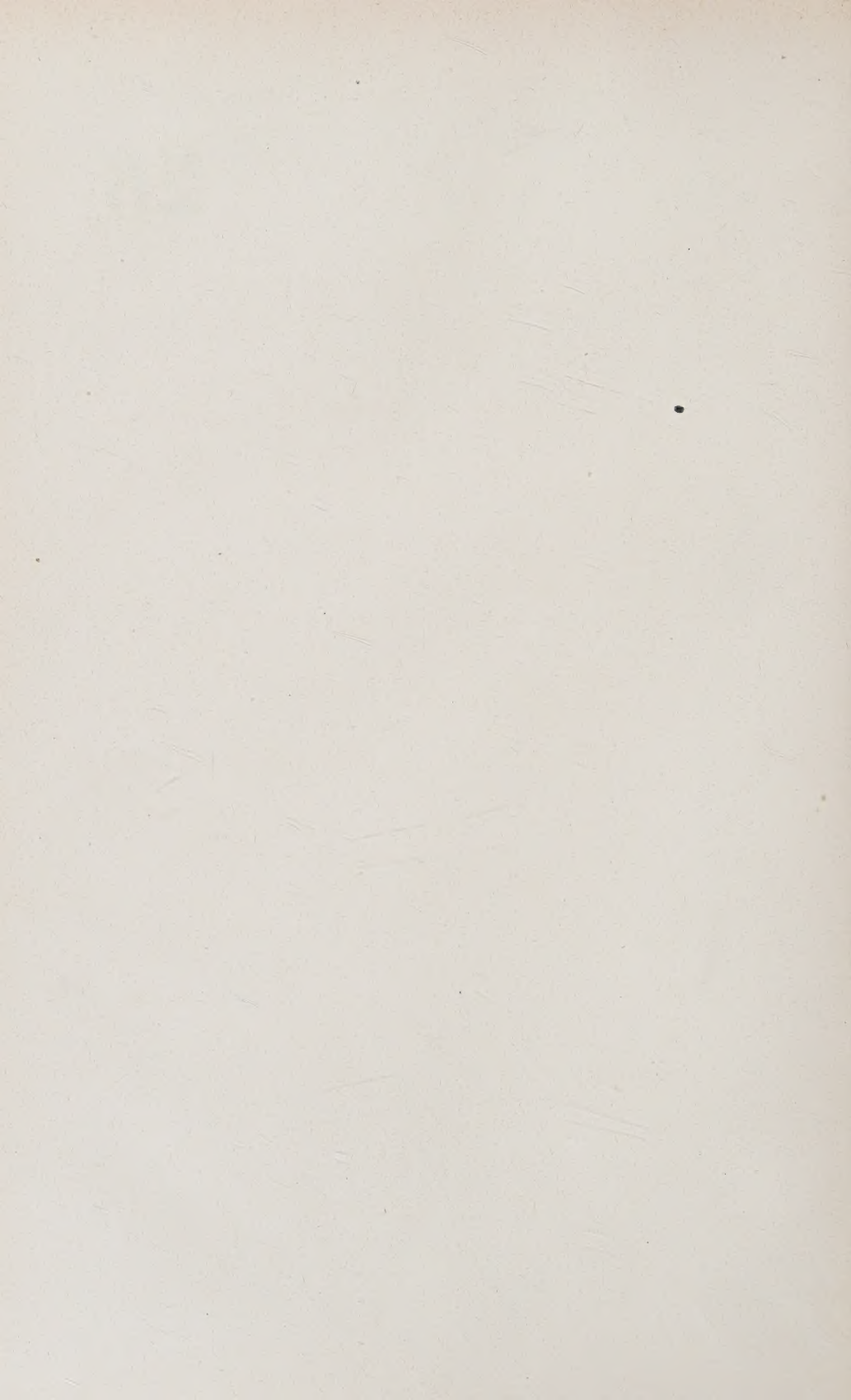
IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

1, RUE CASSETTE, 1

1910

26



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1910

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE

Par **PIERRE ABRAMI**

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX

Né à Constantinople, le 1^{er} Juillet 1879

LES ICTÈRES INFECTIEUX

D'ORIGINE SEPTICÉMIQUE

ET L'INFECTION DESCENDANTE DES VOIES BILIAIRES



Président : M. GAUCHER, professeur.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

4, RUE CASSETTE, 4

1910

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.		M. LANDOUZY.
Professeurs		MM.
Anatomie		NICOLAS.
Physiologie		CH. RICHET.
Physique médicale		GARIEL.
Chimie organique et chimie générale		GAUTIER.
Parasitologie. Histoire naturelle médicale.		R. BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.		ACHARD.
Pathologie médicale		DEJERINE.
		WIDAL.
Pathologie chirurgicale		LANNELONGUE.
Anatomie pathologique		PIERRE MARIE.
Histologie		PRENANT.
Opérations et appareils		HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale		POUCHET.
Thérapeutique		MARFAN.
Hygiène		CHANTEMESSE.
Médecine légale		THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		CHAUFFARD.
Pathologie expérimentale et comparée		ROGER.
		HAYEM.
Clinique médicale		GILBERT.
		DEBOVE.
		LANDOUZY.
Maladies des enfants		HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.		GILB. BALLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux		N...
		RECLUS.
Clinique chirurgicale		SEGOND.
		QUÉNU.
		PIERRE DELBET.
Clinique ophtalmologique.		DE LAPPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.		ALBARRAN.
		PINARD.
Clinique d'accouchements.		BAR.
		RIBEMONT-
		DESSAIGNES.
Clinique gynécologique		POZZI.
Clinique chirurgicale infantile		KIRMISSON.
Clinique thérapeutique		ALBERT ROBIN.

Agrévés en l'exercice :

MM. BALTHAZARD	MM. DESGREZ	MM. LECÈNE	MM. PROUST
BERNARD	DUVAL (Pierre)	LENORMANT	RATHERY
BRANCA	GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERRER
BRINDEAU	GRÉGOIRE	LOEPER	RICHAUD
BROCA (And.)	GUENIOT	MACAIGNE	ROUSSY
BRUMPT	GUILLAIN	MAILLARD	ROUVIÈRE
CAMUS	JEANNIN	MORESTIN	SCHWARTZ
CARNOT	JOUSSET (A.)	MULON	SICARD
CASTAIGNE	LABBÉ (Marcel)	NICLOUX	TERRIEN
CHEVASSU	LANGLOIS	NOBECOURT	TIFFENEAU
CLAUDE	LAIGNEL	OCINCZYC	ZIMMERN
COUVELAIRE	LAVASTINE	OMBREDANNE	

Secrétaire de la Faculté : M. DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE

LE PROFESSEUR FERNAND WIDAL

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE, MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
MÉDECIN DE L'HOPITAL COCHIN.

*En hommage de ma reconnaissance,
de mon admiration et de ma profonde affection.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

LE PROFESSEUR E. GAUCHER

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE, MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
MÉDECIN DE L'HOPITAL SAINT-LOUIS.

*Hommage de ma reconnaissance
et de mon respectueux attachement.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. LE DOCTEUR H. BARTH.

M. LE PROFESSEUR TERRIER (*in memoriam*).

Externat

M. LE DOCTEUR BAZY.

M. LE PROFESSEUR WIDAL.

M. LE DOCTEUR CLAISSE.

Internat

M. LE DOCTEUR A. LESAGE 1905-1906.

M. LE DOCTEUR V. GRIFFON }
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TEISSIER } 1906-1907.

M. LE PROFESSEUR WIDAL 1907-1908.

M. LE PROFESSEUR GAUCHER }
M. LE PROFESSEUR PIERRE MARIE } 1908-1909.

MM. LES DOCTEURS GOSSET, GUILLAIN, MARCEL LABBÉ.

A MES MAITRES DANS LES LABORATOIRES

MM. LES DOCTEURS ROUX, METCHNIKOFF, BORREL, DOMINICI.

A MON EXCELLENT AMI LE DOCTEUR A. LEMIERRE

*avec la collaboration de qui a été effectuée la plus grande partie
de ce travail.*

LES ICTÈRES INFECTIEUX

D'ORIGINE SEPTICÉMIQUE

ET L'INFECTION DESCENDANTE DES VOIES BILIAIRES

INTRODUCTION

Dans une série de recherches effectuées avec LEMIERRE au laboratoire de notre maître, le professeur WIDAL, nous nous sommes efforcé, depuis plusieurs années, de mettre en lumière le rôle prépondérant que joue l'infection descendante dans la genèse des lésions hépato-biliaires.

Les idées qui sont exposées dans ce travail sont l'application aux ictères infectieux, de cette conception générale.

Nous nous attachons à y montrer que, dans la grande majorité au moins des cas, les ictères infectieux relèvent de l'élimination par le foie de bactéries en circulation dans le sang.

On s'est habitué jusqu'ici à considérer ces états comme des affections proprement locales, des inflammations primitivement cantonnées aux voies biliaires. Ils nous apparaissent, au contraire, comme les déterminations secondaires, et d'ailleurs contingentes, d'une maladie générale, d'une bactériémie à microbisme variable.

Par là cette étude n'est qu'un chapitre de l'histoire des Septicémies, dont le cadre, hier encore si restreint, englobe aujourd'hui

d'hui la plupart des grandes maladies microbiennes de l'homme.

Nous diviserons ce travail en deux parties :

Dans la première, nous exposerons brièvement l'évolution de nos connaissances sur le mécanisme général des infections biliaires.

Dans la seconde, nous discuterons les faits relatifs aux ictères infectieux.

PREMIÈRE PARTIE

LE MÉCANISME DES INFECTIONS BILIAIRES

Les infections biliaires ont été envisagées, jusqu'en ces temps derniers, comme des infections nées sur place, ou propagées par contiguïté, de l'intestin au canal cholédoque.

D'après la théorie de l'*infection ascendante*, le développement des lésions biliaires résulte de l'ascension, dans les voies extra-hépatiques, des germes intestinaux ; d'après la théorie de l'*infection autogène*, il serait dû à l'exaltation de virulence des microbes normalement contenus dans les voies biliaires.

Les auteurs qui ont développé et fait accepter les deux théories précédentes ne les ont pas données comme exclusives. Il apparaît, en effet, possible *a priori* d'admettre pour les voies biliaires deux autres sources d'infection : la *voie portale*, qui peut y déverser les microbes de tout le tractus digestif ; la *voie artérielle*, que peuvent suivre les bactéries en circulation dans le sang.

Mais en fait, ces deux dernières voies ont toujours été considérées comme négligeables. L'infection par la veine porte commande presque exclusivement de rares accidents de suppuration intrahépatique ; quant à l'infection par la voie artérielle, descendante, son existence même paraît contestable à beaucoup de savants.

Réservant la question de l'infection par la veine porte, dont la fréquence, à notre avis, est beaucoup plus considérable qu'on ne l'a pensé jusqu'ici, nous nous proposons de montrer :

1° Que les théories de l'infection ascendante et de l'infection

autogène ne s'appliquent qu'à un nombre de cas très restreint;

2^o Que l'infection descendante, sanguine, dont l'intervention a été jusqu'ici tenue pour négligeable, joue au contraire un rôle prépondérant dans la genèse des infections biliaires.

I

L'infection ascendante.

Depuis les premiers travaux de GILBERT et GIRODE¹, de DUPRÉ², de LÉTIENNE³, de DOMINICI⁴, le domaine de l'infection ascendante a été sans cesse en s'accroissant; il se confond aujourd'hui avec celui de l'infection biliaire. *Angiocholite* et *infection ascendante* sont deux termes devenus inséparables et comme deux équivalents.

On sait comment se résume la théorie. Aseptique à l'état normal, l'appareil biliaire est constamment menacé d'une invasion de microorganismes intestinaux. En temps ordinaire, le fonctionnement régulier de l'appareil suffit à le préserver contre l'infection. Mais surgisse une cause quelconque qui apporte un obstacle à ce fonctionnement, qu'un corps étranger, qu'une tumeur arrivent à obstruer ou à comprimer les vaisseaux excréteurs, que la paroi des canaux parésiés devienne insuffisante à la chasse biliaire, et l'infection ascendante se réalise; les germes remontent dans les voies biliaires dont ils attaquent les parois: l'angiocholite est créée, sous tous ses modes, avec toutes ses conséquences.

Ainsi s'expliqueraient les *ictères infectieux primitifs*, depuis leur expression la plus atténuée, l'*ictère catarrhal*, où les lésions restent limitées au cholédoque, jusqu'à leur forme la plus sévère, l'*ictère grave*, où, propagée au foie, l'infection engendre ces désordres si profonds dont la nécrose cellulaire diffuse et l'atrophie jaune sont les aboutissants.

1. GILBERT et GIRODE : Contribution à l'étude bactériologique des voies biliaires (*Société de Biologie*, 27 décembre 1890) et des Angiocholites infectieuses ascendantes suppuratives (*Société de Biologie*, 21 mars 1891).

2. DUPRÉ : Les infections biliaires (*Thèse de Paris*, 1891).

3. LÉTIENNE : De la bile à l'état pathologique (*Thèse de Paris*, 1891).

4. DOMINICI : Angiocholites et cholécystites suppurées (*Thèse de Paris*, 1891).

Ainsi se produiraient également les *ictères infectieux secondaires*, ceux qui interviennent au cours de la fièvre typhoïde, de la pneumonie, de l'érysipèle, par exemple, et dans lesquels l'angiocholite ascendante peut aussi frapper tantôt les grosses voies d'excrétion, tantôt les fines ramifications intra-hépatiques.

C'est de l'infection ascendante que relèveraient encore les formes plus localisées de l'angiocholite : celles qui déterminent dans la vésicule, la formation de *cholécystites* suppurées ou ulcéreuses et, dans le foie, la production d'*hépatites infectieuses purulentes*, d'abcès péri-biliaires plus ou moins nombreux.

Enfin, à côté de ces processus aigus, tantôt disséminés sur toute la hauteur de l'arbre biliaire, tantôt cantonnées surtout en un point du tractus, l'infection ascendante tient encore sous sa dépendance toute la série des lésions chroniques, allant de l'infection très légère dont la traduction clinique est la *cholémie*, jusqu'aux grandes formes de l'angiocholite chronique : les *cholécystites scléro-atrophiques* ou *hypertrophiques*, les *cirrhoses biliaires*, la *lithiase biliaire*.

Tel a été le domaine de l'infection ascendante.

A l'époque où fut exposée cette théorie, elle répondait exactement à la conception générale que l'on se faisait des maladies microbiennes.

A ce moment, la pathologie n'envisageait guère que des infections *locales*. L'hémoculture était ignorée, ou de pratique très défectueuse ; les préoccupations des bactériologistes n'étaient pas orientées vers le sang, qui depuis les belles recherches de PASTEUR restait le milieu stérile par excellence de l'économie. On ne connaissait bien alors, des septicémies, que les formes les plus redoutables ; la pullulation de microbes dans le sang, au cours d'une maladie, équivalait à un arrêt de mort. Comment admettre qu'une affection aussi banale, aussi bénigne, aussi localisée en apparence qu'une cholécystite catarrhale, qu'un ictère, qu'une poussée d'angiocholite, pût être la traduction d'un envahissement du sang par des germes pathogènes ? Il n'y a pas si longtemps que la fièvre typhoïde était encore la *dothièmentérie*, et que, malgré les constatations pourtant si suggestives de ceux qui avaient trouvé le bacille d'Eberth dans les taches rosées, dans la rate, dans le poumon des typhiques, l'infection intestinale résumait toute la maladie.

Il n'existait donc, à cette époque, aucune raison d'admettre, *a priori*, pour l'infection du foie et des voies biliaires, une pathogénie que l'on n'acceptait pas encore pour les autres maladies organiques.

Au contraire, il y avait, pour le foie-biliaire plus encore que pour tout autre appareil, un motif de croire à l'origine locale, ascendante, de l'infection : la *situation anatomique* même de la glande. Ouvert, par ses canaux excréteurs, dans l'intestin, le foie plonge ainsi dans un milieu où les bactériologistes ont décelé une pullulation inouïe de microbes de toute espèce ; l'extrémité du cholédoque est même habitée par ces germes duodénaux. Dès lors, comment ne pas voir là la source de toute infection biliaire ?

Le foie n'est d'ailleurs pas le seul organe où la présence de canaux excréteurs ouverts ainsi dans un milieu septique entretienne cette perpétuelle menace d'invasion microbienne ascendante. L'infection canaliculaire a dominé jusqu'ici toute la pathologie des parenchymes glandulaires. Dans les *reins*, dans les *glandes salivaires*, dans le *pancréas*, dans le *poumon*, si comparable à une glande par sa disposition anatomique, c'est par les canaux que, pour la majorité des auteurs, l'infection pénètre et se propage de proche en proche. A l'origine des pyélonéphrites chirurgicales et obstétricales, à l'origine des parotidites, des pancréatites, à l'origine des pneumonies, des broncho-pneumonies, de la gangrène, de la tuberculose pulmonaire, on a placé l'infection canaliculaire, la progression des germes pathogènes le long des canaux d'excrétion. Aucun organe glandulaire n'échappe à cette menace.

Telles étaient, semble-t-il, les raisons d'ordre général qui, au moment où fut commencée l'étude des infections biliaires, rendaient en quelque sorte nécessaire la conception de l'origine ascendante de ces infections.

Les *recherches bactériologiques*, effectuées au cours des angiocholites de toute nature, paraissaient bien faites pour légitimer cette conception.

Les auteurs qui, à l'exemple de DUPRÉ, de GILBERT et GIRODE, avaient tracé parallèlement la liste des bactéries trouvées dans l'intestin et celle des germes responsables des lésions biliaires, insistaient sur la similitude vraiment frappante de ces deux séries de microbes.

Presque tous les germes isolés dans les voies biliaires chez les malades atteints d'angiocholites se trouvaient être en même temps ceux qui habitent normalement l'intestin et spécialement le duodénum. Deux microbes ont eu, jusqu'en ces temps derniers, à leur actif, presque tous les cas d'angiocholite, de cholécystite, d'ictère, de lithiasé biliaire : le colibacille et le bacille d'Eberth.

Le *colibacille* est, suivant l'expression de GILBERT et FOURNIER, « le grand envahisseur des voies biliaires ». C'est lui, comme nous le verrons, que GILBERT et GIRODE, BOUCHARD, RODET, BIGNAMI, MARCHIAFAVA, MACAIGNE, LÉTIENNE, DUPRÉ, HANOT, etc., ont isolé presque toujours de la bile, à l'autopsie des sujets morts d'ictères infectieux de toutes formes. C'est lui que l'on a incriminé dans la plupart des cas de lithiasé biliaire. Chez les animaux, c'est encore lui que l'on retrouve au cours des angiocholites, ainsi que MM. GILBERT et FOURNIER l'ont constaté.

Quant au *bacille d'Eberth*, on connaît depuis très longtemps les lésions qu'il peut déterminer sur toute la hauteur de l'arbre biliaire. La communication de MM. GILBERT et GIRODE¹, la thèse de Dupré, les recherches de CHIARI², celles de HANOT³, de MILIAN⁴, de FOURNIER⁵, de MIGNOT⁶, ont montré que dans un grand nombre de cas, la bile des typhiques renferme du bacille d'Eberth et que ce microbe peut engendrer dans les voies biliaires toute une série d'altérations, les unes aiguës, apparaissant au cours même de la maladie, d'autres, au contraire, chroniques, survivant à la typhoïde et pouvant aboutir à la production de la lithiasé biliaire.

A l'époque où furent faites ces importantes constatations, le bacille typhique était un bacille *intestinal*, la fièvre typhoïde était une maladie *intestinale*; de sorte que la propagation du catarrhe duodénal aux voies biliaires paraissait évidente et apportait ainsi une preuve nouvelle à la théorie de l'affection ascendante.

Les *constatations d'ordre anatomo-pathologique* effectuées au

1. GILBERT et GIRODE : *Bulletin de la Société de Biologie*, 27 décembre 1890.

2. CHIARI : Ueber das Vorkommen von Typhusbazillen in der Gallenblase der Typhus abdominalis (*Zeitschrift für Heilkunde*, 1894, t. XV, p. 199).

3. HANOT : Fièvre typhoïde et lithiasé biliaire (*Bulletin médical*, 22 janvier 1896).

4. MILIAN : Lithiasé biliaire au cours de la fièvre typhoïde (*Bulletin de la Société anatomique*, 20 novembre 1896).

5. FOURNIER : Origine microbienne de la lithiasé biliaire (*Thèse de Paris*, 1896).

6. MIGNOT : Calcul biliaire expérimental (*Bulletin de la Société de Chirurgie*, 19 mai 1897).

cours des angiocholites semblaient, elles aussi, démontrer l'origine canaliculaire ascendante de l'infection.

« Les lésions biliaires, écrivait DUPRÉ, ont le caractère des lésions intestinales. Elles siègent sur la muqueuse, qu'elles attaquent de dedans en dehors par un processus ulcératif qui progresse de la surface épithéliale à la profondeur¹. »

Il n'est pas enfin jusqu'à l'expérimentation, dont les résultats ne paraissent donner raison à cette théorie. CHARCOT et GOMBAULT², NETTER³, en liant le cholédoque à son extrémité inférieure, immédiatement au-dessus de l'ampoule de Vater, avaient obtenu chez l'animal une angiocholite ascendante mortelle. DUPRÉ, BIGNAMI, CHARRIN et ROGER⁴, GILBERT et DOMINICI⁵, DMOCHOWSKI et JANOWSKI⁶, GILBERT et CLAUDE⁷, GOUGET⁸ ont injecté dans le canal cholédoque, après ou sans ligature, les microbes les plus variés : colibacille, bacille d'Eberth, vibrion cholérique, staphylocoque doré, streptocoque, pneumocoque, bacille tuberculeux, *protéus vulgaris*, et tous ont réalisé, avec la plus grande facilité, des infections d'intensité variable, depuis la simple angiocholite catarrhale jusqu'aux angiocholites suppurées les plus graves et les plus rapidement mortelles.

Ainsi la situation anatomique de la glande hépatique, la nature des microbes isolés au cours des angiocholites de toute espèce, l'aspect des lésions réalisées par ces agents, enfin les données de l'expérimentation, tout tendait à démontrer que c'est bien par la voie ascendante que s'effectue l'infection des canaux vecteurs de la bile.

1. DUPRÉ : *Loc. cit.*, p. 67.

2. CHARCOT et GOMBAULT : Note sur les altérations du foie consécutives à la ligature du canal cholédoque (*Archives de Physiologie*, 1876, t. III, p. 272).

3. NETTER : *Bulletin de la Société de Biologie*, 29 octobre 1886 et *Progrès médical*, 1886, n° 992.

4. CHARRIN et ROGER : *Société de Biologie*, 27 août 1886.

5. GILBERT et DOMINICI : Angiocholites et cholécystites typhiques expérimentales (*Société de Biologie*, 23 décembre 1893).

Angiocholites et cholécystites cholériques expérimentales (*Société de Biologie*, 13 janvier 1894).

Angiocholites et cholécystites colibacillaires expérimentales (*Société de Biologie*, 20 janvier 1894).

Sur l'infection expérimentale des voies biliaires par le streptocoque, le staphylocoque doré, le pneumocoque (*Société de Biologie*, 24 février 1894).

6. DMOCHOWSKI et JANOWSKI : *Centralbl. für allgem. Pathol.*, février 1894.

7. GILBERT et CLAUDE : Recherches expérimentales sur la tuberculose des voies biliaires (*Société de Biologie*, 21 décembre 1895).

8. GOUGET : Infections hépatiques expérimentales par le *protéus vulgaris* (*Archives de médecine expérimentale*, juillet 1897, p. 708).

On doit aujourd'hui reconnaître que, parmi les preuves ainsi accumulées en faveur de l'origine ascendante des infections biliaires, aucune n'est à l'abri de la critique.

Les arguments de fait sur lesquels repose cette doctrine sont, en dernière analyse, de deux ordres :

D'une part — *argument bactériologique* — : les microbes qui produisent les angiocholites sont des microbes intestinaux ;

D'autre part — *argument expérimental* — : on reproduit facilement chez l'animal, à l'aide des germes les plus variés, l'infection ascendante des voies biliaires.

Examinons successivement la valeur de ces deux arguments :

1^o ARGUMENT BACTÉRIOLOGIQUE. — Les constatations bactériologiques faites au cours des angiocholites ont, comme nous l'avons vu, révélé presque constamment la présence dans les voies biliaires de deux microorganismes : colibacille et bacille d'Eberth, tous deux considérés comme des bactéries *intestinales* par excellence.

En ce qui concerne le *bacille d'Eberth*, on sait aujourd'hui ce qu'il faut penser de sa nature intestinale. Depuis le travail initial de SCHOTTMULLER, paru en 1900, un grand nombre de recherches, effectuées, tant en France¹, qu'en Allemagne et en Amérique, ont définitivement démontré que, loin d'être une maladie intestinale, la fièvre typhoïde est en réalité, et dès l'origine, une septicémie. Le bacille d'Eberth existe dans le sang des typhiques non seulement pendant toute la période d'état de la maladie, mais même, suivant certains observateurs, pendant la phase d'incubation, alors qu'aucun symptôme clinique ne la traduit encore (CONRAD, KAYSER). Bien plus, l'existence du bacille d'Eberth dans l'intestin apparaît aujourd'hui comme un fait secondaire et tardif; la contamination de l'intestin peut même être absente et la fièvre typhoïde se manifester uniquement par des lésions extra-intestinales².

On voit donc, et c'est un point sur lequel nous aurons à

1. Voir thèse de LEMIERRE : *L'ensemencement du sang pendant la vie*, Paris, 1904.

2. BEZANÇON et PHILIBERT : Formes extra-intestinales de la fièvre typhoïde (*Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1904, nos 1 et 2).

revenir dans le cours de ce travail, que la présence si fréquente du bacille d'Eberth dans les voies biliaires, au cours des angiocholites, ne peut plus être considérée actuellement comme un argument en faveur de l'origine intestinale de ces angiocholites.

Quant au *colibacille*, qui revendique à lui seul plus des trois quarts des cas d'infections biliaires, sa constatation ne nous semble pas non plus avoir été faite dans des conditions suffisantes pour entraîner la conviction. La plupart des recherches effectuées sur les voies biliaires et qui ont abouti à l'isolement de cette bactérie sont, en effet, des recherches effectuées sur le cadavre. C'est dans la vésicule biliaire et dans le foie de sujets morts d'ictère grave que HANOT et BOIX¹ ont trouvé le colibacille, que AUCHÉ et COYNE² ont isolé le même microbe; c'est également après la mort que GIRODE³, BABÈS⁴, LÉTIENNE⁵, DUPRÉ, NAUNYN, GILBERT et GRENET⁶ ont fait pareilles constatations.

Or, nous savons aujourd'hui que le colibacille est un des agents microbiens qui envahissent le plus souvent tout l'organisme, non seulement après la mort, mais souvent même en pleine phase agonique. On peut affirmer que dans la plupart des cas où ce microbe a été isolé des voies biliaires sur le cadavre, il s'agissait d'un envahissement agonique.

Si l'on prend soin, en effet, de mettre en culture la bile des cadavres, *même celle des sujets qui ne présentaient pendant leur vie aucune affection hépatique ou biliaire*, on constate que cette culture se montre très souvent positive et fournit des colonies confluentes de colibacille (ACHARD, MACAIGNE, BÉCO).

Nous avons nous-même, en l'espace de trois ans, examiné à ce sujet la bile de soixante-trois cadavres, dans les services de nos maîtres, MM. WIDAL et PIERRE MARIE. La bile, prélevée de

1. HANOT : Ictère grave avec hypothermie, dû à une infection colibacillaire (*Société de Biologie*, 17 février 1894).

Ictère grave hypothermique colibacillaire (*Société médicale des Hôpitaux*, 4 mai 1893).

BOIX : Nature et pathogénie de l'ictère grave d'après les données bactériologiques (*Archives générales de médecine*, août 1896).

2. AUCHÉ et COYNE : Ictère grave chez une petite fille de dix ans (*Congrès de médecine interne de Bordeaux*, août 1895).

3. GIRODE : Quelques faits d'ictères infectieux (*Archives générales de médecine*, janvier 1891).

4. BABÈS : Sur la dégénérescence hépatique aiguë streptococcique (*Virchow's Archiv f. Anat. Path.*, 1894).

5. LÉTIENNE : *Loc. cit.*

6. GRENET : Le foie pneumonique (*Thèse de Paris*, 1899).

douze à quarante-huit heures après la mort, étaitensemencée immédiatement sur des tubes de gélose en aérobie. Sur les soixant-trois cas ainsi examinés, vingt-sept fois nous avons isolé des voies biliaires le colibacille à l'état de pureté; dans cinq autres cas, ce microbe était associé à d'autres bactéries; dans trente et un cas seulement, la bile s'est montrée stérile.

Ces constatations prouvent qu'on ne saurait attacher aucune valeur aux recherches bactériologiques effectuées seulement sur le cadavre, et que la présence du colibacille dans les voies biliaires, après la mort, ne prouve nullement que ce microbe y ait existé pendant la vie. Elles ne sauraient, par conséquent, nous éclairer sur le mécanisme des infections biliaires.

Sans aucun doute, le colibacille doit intervenir assez fréquemment dans la production des angiocholites; mais le développement très précoce et parfois prépondérant de ce germe dans le cadavre, doit rendre très circonspect quand il s'agit de déterminer la part qu'il a pu prendre aux lésions observées pendant la vie. Il ne nous semble pas téméraire d'affirmer qu'il faut, à ce point de vue, rejeter toutes les observations dans lesquelles la présence du colibacille dans les voies biliaires a été seulement constatée à l'autopsie. Un cas, récemment rapporté par ARDIN-DELTEIL¹, nous paraît, à cet égard, des plus démonstratifs. Chez un malade, atteint de pneumonie mortelle avec ictère, l'hémoculture, pratiquée pendant la vie, fournit une culture pure de pneumocoques. A l'autopsie, la culture de la bile vésiculaire reste stérile; celle du foie, par contre, donne des colonies confluentes de *colibacille*, à l'exclusion de tout autre germe.

Il est de toute évidence que si les recherches bactériologiques n'avaient pas été poussées plus loin, elles auraient conduit à étiqueter ce cas : ictère colibacillaire secondaire à une pneumonie. C'eût été un cas de plus enregistré à l'actif de l'infection ascendante. Or, il n'en était rien : « la recherche des microorganismes dans les coupes a montré que *le pneumocoque y fourmillait* ». On le retrouva à peu près partout : dans les capillaires artériels, dans les parois des canaux biliaires, dans les cellules hépatiques et jusque dans leurs noyaux. En un mot, il s'agissait bien d'un ictère pneumococcique des plus typiques et le colibacille trouvé

1. ARDIN-DELTEIL : Pneumonie avec ictère (*Bulletin de la Société médicale d'Alger*, 10 février 1909).

à l'autopsie n'avait joué aucun rôle dans le développement des lésions hépato-biliaires.

Les mêmes remarques s'appliquent d'ailleurs à toutes les observations où l'étude bactériologique d'une angiocholite a été effectuée seulement à l'autopsie. A part certains cas, où l'on trouve dans les voies biliaires un microorganisme bien spécialisé et qui n'est pas un agent de putréfaction : bacille d'Eberth, bacille cholérique, pneumocoque, *la constatation d'un microbe dans le foie et dans la vésicule n'a de valeur que si l'on a pu démontrer sa présence et son rôle pathogène dans l'organisme vivant (hémo-culture, séro-diagnostic, isolement au cours d'une opération).*

La plupart des observations classiques, qui manquent de ce contrôle, sont donc absolument inutilisables.

Ce n'est qu'en s'astreignant à une technique rigoureuse que l'on parviendra peu à peu à établir la bactériologie des infections biliaires. Il n'est pas sans intérêt de constater que depuis les progrès réalisés en ce sens par les techniques de recherche, *la liste des infections biliaires à colibacille va diminuant de plus en plus, alors que s'allonge celle des infections dues à d'autres microbes.*

2° ARGUMENT EXPÉRIMENTAL. — Nous venons de voir que l'argument bactériologique énoncé en faveur de l'infection ascendante est contestable. Il nous paraît en être de même pour l'argument expérimental.

Il s'agit, en réalité, de démontrer que, sous des influences occasionnelles variables, les microbes intestinaux peuvent *remonter du duodénum dans les voies biliaires*. Or, les expériences instituées en vue de cette démonstration se ramènent à deux types :

A. Injection de cultures virulentes dans les voies biliaires ;

B. Ligatures simples des voies biliaires.

A. *Le premier mode d'expériences* a été le plus communément employé. DUPRÉ fait ses injections soit dans la vésicule, soit dans le canal cholédoque ; NETTER, CHARRIN et ROGER, GILBERT et DOMINICI, GILBERT et CLAUDE, GOUGET, DMOCHOWSKI, JANOWSKI, etc., injectent directement dans le cholédoque, au-dessus de l'ampoule de Vater, le plus souvent après ligature préalable de l'extrémité inférieure du conduit principal. A la suite de ces

inoculations, les expérimentateurs voient se développer des angiocholites de toute nature, parfois compliquées de septico-pyohémies.

Il est bien évident que de semblables expériences ne sauraient élucider en rien le mécanisme des infections biliaires. Elles ont eu le très grand mérite, à une époque où la nature des lésions hépato-biliaires était entourée d'obscurités, de montrer que l'infection par les germes les plus variés était susceptible d'en réaliser toutes les formes. Mais il est impossible d'en tirer de conclusions touchant l'origine spontanée des infections biliaires.

L'inoculation expérimentale de microbes virulents dans les voies d'excrétion, cholédoque ou vésicule, *supprime précisément le problème en discussion*, à savoir : le mode de pénétration de l'infection. Elle démontre que des germes pathogènes, une fois introduits dans les canaux biliaires, peuvent y pulluler et y déterminer des lésions. Elle ne démontre pas que les microbes de l'intestin peuvent, par voie ascendante, envahir les voies biliaires.

Autant vaudrait l'expérience qui, pour élucider la pathogénie des infections méningées, introduirait directement des microorganismes dans le sac arachnoïdo-pié-mérien, par la ponction lombaire.

B. Quant au second type d'expériences : la *ligature simple du canal cholédoque*, il ne saurait évidemment être invoqué pour prouver l'ascension possible des germes intestinaux dans les voies biliaires. L'infection qui se développe à la suite de cette ligature est une infection autogène, née sur place, par suite de la pullulation des microbes enfermés en « cavité close » ; ce n'est pas une infection d'origine intestinale. Nous en examinerons l'importance, par conséquent, au chapitre suivant.

Pour réaliser expérimentalement l'infection biliaire ascendante, dans des conditions analogues à celles où elle pourrait se produire spontanément chez l'homme, nous avons, avec LEMIERRE¹, déterminé chez des animaux une infection massive de l'intestin par des germes virulents. Nous nous sommes adressés, pour ces expériences, au bacille typhique, dont la virulence pour les voies biliaires des animaux est bien établie.

1. LEMIERRE et ABRAMI : Infection éberthienne des voies biliaires (*loc. cit.*, p. 10).

Sept lapins ont ingéré, chaque jour, à l'aide de la sonde, une émulsion faite avec le grattage de deux à trois tubes de culture de bacille d'Eberth; la cavité gastrique était, préalablement, alcalinisée avec du bicarbonate de soude. Nos expériences ont été poursuivies pendant onze jours. Dans aucun cas, nous n'avons vu se produire l'infection des voies biliaires.

Il y a plus : chez quatre animaux, nous avons effectué la même expérience après avoir préalablement lié le duodénum à sa partie inférieure. Un des lapins a succombé le lendemain de l'opération; sacrifié en pleine agonie, sa vésicule biliaire ne renfermait aucun microbe. Les trois autres animaux ont survécu trois jours; chez eux, aussi, malgré la présence d'une dilatation énorme du duodénum où pullulait dans un cas le bacille d'Eberth, les voies biliaires se sont montrées indemnes.

La valeur négative de ces expériences qui, entre les mains de FÖRSTER et KAYSER¹, ont abouti aux mêmes résultats, n'est certainement pas exclusive. — Elles nous semblent de nature à montrer cependant combien est difficile à réaliser l'infection expérimentale ascendante des voies biliaires.

De l'exposé des faits qui précèdent, il nous paraît légitime de conclure qu'il n'existe à l'heure actuelle aucune raison, d'ordre bactériologique ou expérimental, permettant de considérer comme établie la théorie de l'infection biliaire ascendante, d'origine intestinale.

II

L'infection autogène.

Beaucoup plus vraisemblable, *a priori*, est la théorie qui explique l'infection biliaire par le développement *in situ* des germes pathogènes vivant, à l'état normal, dans les voies biliaires.

Cette théorie a été exposée sous deux formes successives, dont les conséquences sont radicalement différentes, et, par certains côtés même, opposées.

1. FÖRSTER et KAYSER : Ueber das Vorkommen von Typhusbacillen in der Galle von Typhuskranken und Typhusbacillenträger (*Münch. med. Wochen.*, 1903, f. 31, p. 1473).

I. — Jusqu'en ces temps derniers, le domaine de l'infection autogène était assez restreint. Des recherches bactériologiques et des expériences classiques avaient en effet assigné au microbisme normal des voies biliaires une zone limitée. DUCLAUX, DUPRÉ, LÉTIENNE, avaient montré que la bile renfermée dans le foie, dans la vésicule, dans les canaux hépatiques et dans la partie supérieure du cholédoque est rigoureusement aseptique, et que, seule, *l'extrémité tout inférieure du cholédoque* est normalement habitée par des germes qui, pour la plupart, sont des hôtes de l'intestin grêle.

Pour transformer en infection virulente ce microbisme cholécocien, il faut une cause occasionnelle : tous les auteurs l'ont vue dans un obstacle, temporaire ou permanent, apporté à la chasse biliaire. Evidemment, pour être effectif, cet obstacle doit être situé au-dessous de la zone contaminée, c'est-à-dire à la partie terminale, juxta-duodénale, du cholédoque. Et cette nécessité étiologique limite, de la sorte, la fréquence de l'infection autogène.

Ainsi comprise, la théorie de l'infection biliaire autogène est incontestable. Elle a la double sanction de *l'expérience* et des *faits anatomo-cliniques*.

A. CHARCOT et GOMBAULT, nous l'avons vu, en liant le cholédoque à sa partie inférieure, ont réalisé chez le lapin le développement d'abcès angiocholitiques intra-hépatiques (1876). NETTER, en 1886, pratiquant chez le chien la ligature du conduit, immédiatement au-dessus de l'ampoule de Vater, obtint de même une angiocholite suppurée.

Nous avons, pour notre part, tenté avec succès la même expérience, chez le lapin et chez le chien : *en plaçant la ligature le plus bas possible*, nous avons pu, une fois sur trois chez le premier animal, deux fois sur trois chez le second, provoquer une infection biliaire. Elle s'est toujours terminée par la mort. Chez le lapin, il s'agissait d'une angiocholécystite purement colibacillaire, avec septicémie; chez les deux chiens, au colibacille s'associaient plusieurs autres germes : staphylocoque doré dans un cas, entérocoque et bacillus perfringens dans l'autre.

B. La clinique, d'autre part, montre bien la réalité de cette infection autogène, presque toujours colibacillaire, au cours des obstructions bas situées du cholédoque. C'est d'elle que relèvent, bien certainement, la plupart des *angiocholites par rétention*,

si fréquentes dans l'occlusion calculeuse de la voie principale.

Sans doute, toutes les infections biliaires observées dans ces conditions ne reconnaissent pas forcément ce mécanisme; il en est, comme nous le verrons, qui sont dues à la même cause microbienne que celle qui a engendré la lithiasie originelle. Sans doute encore, toutes les angiocholites colibacillaires par rétention ne sont pas forcément d'origine autogène : l'invasion du foie par la veine porte ou par la circulation générale doit réclamer un certain nombre de cas. Cependant, à voir la fréquence avec laquelle on isole le colibacille, au cours de ces angiocholites lithiasiques, on ne peut nier la part prépondérante que doit jouer l'infection autogène dans leur pathogénie. Dans de pareilles conditions, PETERSEN, à la clinique de CZERNY, a trouvé le colibacille dans la bile vésiculaire 46 fois sur 50, au cours de l'opération; sur 23 cas opérés par de MICKULICZ, MIECKOWSKI a, dans des circonstances analogues, isolé huit fois le même micro-organisme.

Maintenue dans les limites que nous avons indiquées, l'infection autogène est donc réelle. Fondée sur les résultats de la bactériologie, qui montrent le microbisme normal de l'extrémité inférieure du cholédoque; vérifiée par l'expérimentation, qui réalise facilement l'angiocholite par la ligature basse de la voie principale, elle rend compte, jusqu'à preuve du contraire, de la plupart des infections secondaires observées au cours des occlusions cholédociques inférieures, temporaires ou permanentes.

Mais elle est, de toute évidence, inapplicable à la grande majorité des angiocholites, à celles qui surgissent en dehors de toute obstruction du cholédoque, de tout obstacle matériel apporté au cours de la bile, dans le segment juxta-duodénal des voies biliaires. Les angiocholécystites de la typhoïde, de la pneumonie, de la fièvre jaune, et toutes autres relevant directement du germe spécifique de la maladie, sont inexplicables par ce mécanisme.

II. — Tout récemment la théorie de l'infection autogène a pris cependant une extension considérable, à la suite des recherches de MM. GILBERT et LIPPMANN¹.

D'après ces auteurs, on a eu tort de limiter la possibilité d'une

1. GILBERT et LIPPMANN : *Bulletins de la Société de Biologie*, juin 1902 et octobre 1902; 2 novembre 1907.

pareille infection aux cas où une stagnation biliaire se produit au-dessous de la zone dangereuse, termino-cholédocienne. Car *tout le tractus extra-hépatique* est normalement habité par des microbes variés ; en tout point l'infection autogène peut par conséquent prendre naissance. La nécessité d'un obstacle devient superflue ; de même que le siège éventuel de cet obstacle.

Voici comment M. LIPPMANN¹ expose les résultats des recherches qu'il a entreprises avec M. GILBERT : « Ce qui différenciait essentiellement notre technique des méthodes jusqu'ici employées, c'était, d'une part, la recherche systématique, à côté des germes ordinaires, des microorganismes anaérobies, grâce à l'emploi de milieux spéciaux, principalement les tubes de gélose profonde (VEILLON et ZUBER) ; c'était, d'autre part, la pratique régulière des ensemencements larges. Nous avons toujours repoussé toute expérimentation sur le cadavre, craignant, à juste titre, l'envahissement agonique des organes, et toutes nos prises portèrent tantôt sur l'homme vivant, au cours d'interventions chirurgicales, tantôt sur différentes races animales, chien, chat, cobaye, bœuf, porc et lapin.

« Nos premières recherches portèrent sur le cholédoque. Le tiers inférieur de ce conduit, zone classique de l'infection, donna dans nos cultures une telle poussée microbienne que toute identification fut impossible ; ce n'était pas à deux variétés de microorganismes seulement que nous avions affaire, mais bien à dix et même davantage. Le tiers moyen donna deux germes aérobie : staphylocoque blanc et colibacille, mais quatre races diverses d'anaérobies : fonduliformis, entérocoque, bacillus perfringens, bacillus fragilis. Quant au tiers supérieur, si les milieux ordinaires restèrent muets, les tubes anaérobies nous permirent de cultiver et d'identifier trois espèces d'anaérobies différentes.

« Dans une deuxième série d'expériences, nous entreprîmes l'étude bactériologique de la vésicule. Ici encore nous notons la même différence entre les germes aérobie et les anaérobies. Deux fois seulement sur plus de vingt ensemencements, nous rencontrâmes le seul colibacille, germe anaérobie facultatif, il ne faut pas l'oublier, et dans tous nos cas, par contre, nous pûmes isoler jusqu'à quatre ou cinq variétés de microbes anaé-

1. LIPPMANN : Etiologie des affections hépatiques et biliaires. Microbisme biliaire (in *Les maladies du foie et leur traitement*, Paris, 1910, p. 224).

robies stricts. Ce microbisme vésiculaire se montra d'ailleurs toujours moins riche et moins abondant chez les herbivores.

« Les canaux hépatiques ne nous fournirent qu'une fois sur dix un résultat positif ; enfin, toutes les recherches entreprises sur les canalicules intrahépatiques demeurèrent stériles.

« Nous pouvons donc conclure en disant que, sur la presque totalité de son parcours extrahépatique, le tractus biliaire est normalement infecté. Ce microbisme latent et physiologique est aéro-anaérobie et s'étend de l'embouchure intestinale du cholédoque jusqu'à la moitié supérieure du canal hépatique. Si bien que, microbiologiquement parlant, on peut diviser l'appareil biliaire en cinq zones :

« Une première zone, comprenant l'ampoule de Vater et le tiers inférieur du cholédoque : *zone mixte-anaérobie*, zone d'infection classique.

« Une deuxième zone, formée par le tiers moyen du cholédoque : *zone de transition, zone d'aérobiose décroissante* ;

« Une troisième zone, englobant le tiers supérieur du cholédoque et la vésicule dans son entier : *zone de l'anaérobiose pure*.

« Une quatrième zone, portion des canaux hépatiques : *zone d'anaérobiose décroissante* ;

« Une cinquième zone enfin : *zone de stérilité absolue*, constituée par la moitié supérieure des canaux hépatiques et toutes les ramifications biliaires intra-hépatiques. »

On comprend l'importance de semblables constatations, pour l'explication pathogénique des infections biliaires de l'homme. Avec cette conception du microbisme physiologique de tout le tractus extra-hépatique, il n'est plus besoin d'avoir recours à l'hypothèse de l'infection ascendante. « Il faut bien peu de chose, dit LIPPMANN, pour transformer cette infection purement cavitaire en une infection pariétale et pathologique. *Sans avoir besoin d'invoquer la longue ascension des germes intestinaux*, il est permis de supposer *a priori* l'intervention sinon unique, du moins primitive et préparatoire pour ainsi dire, de ces germes biliaires autochtones ; les microbes intestinaux peuvent secondairement associer leurs efforts. »

On voit combien cette théorie est éloignée de la doctrine classique de l'infection ascendante. Avec elle, les infections biliaires, d'intestinales qu'elles étaient, deviennent autogènes.

Il est très vraisemblable que la conception nouvelle de MM. GILBERT et LIPPMANN est applicable à un certain nombre de cas d'angiocholite, ceux que nous avons étudiés au paragraphe précédent. Toutefois, elle ne nous paraît pas susceptible de généralisation.

D'une part, en effet, *les recherches bactériologiques sur lesquelles elle repose peuvent être sujettes à discussion*;

D'autre part, *le plus grand nombre des angiocholites spontanées est certainement inexplicable par cette théorie*.

A. Nous avons recherché sur deux espèces animales, le lapin et le chien, le microbisme physiologique étagé décrit par MM. GILBERT et LIPPMANN.

A cet effet, et pour être certain que la bile prélevée dans un segment des voies biliaires provenait uniquement de ce segment, et non des parties sus et sous-jacentes, nous avons effectué toutes nos prises de la façon suivante :

1° *Bile vésiculaire* : prélevée après ligature aseptique du cystique, et cautérisation de la surface vésiculaire au fer rouge. Aspiration du contenu total de la vésicule dans une pipette à boule stérilisée ;

2° *Canaux cystique et hépatiques* : enlevés aseptiquement, à l'aide de ciseaux stérilisés, etensemencés en totalité avec leur contenu ;

3° *Canal cholédoque* : après ligature aseptique placée à un centimètre au-dessus de sa terminaison, prélèvement de son contenu dans une seringue en verre stérilisée.

Toutes les prises effectuées sur des animaux sacrifiés par saignée artérielle, ont été ensemencées en milieux aérobies et en milieux anaérobies (tubes de Liborius et bouillon dans le vide).

Les résultats que nous avons obtenus s'écartent entièrement de ceux de MM. GILBERT et LIPPMANN. Onze lapins ont été examinés : *dans aucun cas* nous n'avons obtenu de cultures, ni aérobies, ni anaérobies, avec les *canaux hépatiques, cystique, non plus qu'avec la bile vésiculaire*. Quant au contenu du canal cholédoque, *au-dessus de son segment intestinal*, une fois seulement il renfermait des microbes : il s'agissait de subtilis.

Chez le chien, les résultats de l'examen se sont montrés iden-

tiques. Sur cinq examens pratiqués sur ces animaux, quatre fois les canaux hépatiques, cystique, la vésicule biliaire et le cholédoque dans ses deux tiers supérieurs n'ont fourni aucune culture ni aérobie ni anaérobie; une fois seulement l'ensemencement de la bile cholédocienne nous a donné des colonies de colibacille.

Au contraire, dans tous les cas examinés, aussi bien chez le lapin que chez le chien, l'ensemencement du *segment pariétal du cholédoque* a donné lieu à une pullulation très abondante de germes aérobies et anaérobies; staphylocoque blanc, colibacille, entérocoque, streptocoque, bacillus perfringens et plusieurs autres espèces anaérobies que nous n'avons pu identifier.

Les résultats de nos recherches ne sont donc pas conformes à ceux de MM. GILBERT et LIPPMANN. En procédant avec une asepsie rigoureuse, et en prenant soin de prélever les échantillons de bile *entre deux ligatures*, de façon à éviter le reflux de la bile cholédocienne inférieure toujours très riche en microbes, nous n'avons jamais constaté de microbisme physiologique ni dans les voies supérieures ni dans la vésicule biliaire. Ces résultats sont en accord avec l'opinion ancienne de DUCLAUX et de DUPRÉ, qui n'avaient trouvé infecté que le tiers inférieur du canal cholédoque.

B. D'ailleurs, il existe des raisons nombreuses, d'ordre *expérimental* et *clinique*, qui montrent également combien doit être exceptionnelle l'infection autogène des voies biliaires supérieures.

1° On sait depuis longtemps (CHARCOT et COMBAULT, 1876; NETTER, 1886) que la ligature basse du canal cholédoque s'accompagne le plus souvent du développement d'une angiocholécystite. Or, l'expérience échoue, si la ligature porte sur le tiers supérieur de ce conduit, ou sur le cystique, ou sur l'hépatique.

DUPRÉ a montré, dans sa thèse, que la ligature de la voie principale, placée à l'union de l'hépatique et du cholédoque, chez le chien, n'est suivie d'aucune infection. Nous avons, de notre côté, pratiqué la même expérience, chez le lapin et chez le chien, avec des résultats identiques.

Il en est de même pour la ligature du canal cystique : jamais, à sa suite, nous n'avons observé l'infection de la bile vésiculaire.

Il y a donc une différence absolue entre les conséquences de la ligature basse du cholédoque, qui, dans la majorité des

cas, est suivie d'angiocholite, et celles des ligatures hautes qui restent stériles. Cette différence serait inexplicable si les deux étages des voies biliaires étaient habités normalement par des germes.

2° Il est bon, en outre, de rappeler que toutes les tentatives faites dans le but de provoquer des infections expérimentales par inoculation de la bile vésiculaire ont échoué constamment; qu'il en est également ainsi en ce qui concerne la pénétration accidentelle de la bile normale, dans le péritoine, chez l'homme (BOLLINGER, COURVOISIER, A. FRANKEL, DUPRÉ, MAUNY, etc.), « alors même que l'écoulement de la bile dans la cavité séreuse est continu et devient pour ainsi dire chronique » (DUPRÉ). Ici encore, la constance des résultats négatifs est incompatible avec un microbisme physiologique et permanent des canaux biliaires supérieurs.

3° Il est, enfin, un dernier argument de fait, qui nous paraît bien de nature à montrer le véritable domaine de l'infection autogène. Si les infections biliaires avaient leur source dans une exaltation de virulence de microbes normalement contenus dans les canaux extra-hépatiques, ce sont ces germes que l'on devrait rencontrer au cours des angiocholites et des cholécystites. Or, il n'en est rien. Nous avons vu qu'au cas de rétention causée par un obstacle bas situé sur le cholédoque, on doit admettre, au moins généralement, l'intervention de l'infection autogène. Mais, ces faits mis à part, *les microbes responsables des angiocholites sont, dans la grande majorité des cas, les microbes de la maladie au cours de laquelle ces angiocholites ont éclaté.* Et cela est vrai, qu'il s'agisse de maladie expérimentale ou de maladie humaine.

Chez l'animal, le phénomène est déjà frappant, et, à lui seul, devrait suffire à faire écarter l'hypothèse d'une infection biliaire secondaire d'origine autogène. Avec LEMIERRE, nous avons provoqué chez les lapins des infections générales à bacille typhique, à bacilles paratyphiques, à pneumobacille de Friedländer, à staphylocoque doré, à streptocoque, à pneumocoque, etc.; dans 123 cas, nous avons observé le développement de cholécystites : dans 123 cas, la bile renfermait le microbe même de l'infection générale, à l'exclusion de tout autre.

Les expériences, aujourd'hui innombrables, effectuées en Allemagne par FORSTER et KAYSER, par DÖRR, par FETTERER, en

France par CALMETTE et GUÉRIN, par DEMANCHE, ont toutes abouti à des constatations identiques.

Il en est de même pour les infections biliaires de l'homme. Au cours des multiples formes de la septicémie éberthienne, lorsqu'une complication angiocholitique survient, c'est le bacille d'Eberth que l'on trouve dans les canaux biliaires; dans les cholécystites para ou métapneumoniques, c'est, nous le verrons, le pneumocoque qui est en jeu; dans les angiocholites des infections paratyphoïdes et paracolibacillaires, ce sont les bacilles paratyphiques et les paracolibacilles qui causent les lésions biliaires; c'est le vibrion de Koch, dans les cholécystites cholériques; c'est le staphylocoque et le streptocoque, dans les ictères graves septicémiques qui relèvent de ces agents.

Tous ces faits sont incompréhensibles, aussi bien avec la conception de l'infection autogène qu'avec celle de l'infection ascendante. Et nous pouvons conclure de cette discussion que, à part les cas où l'angiocholite vient compliquer une obstruction de la partie tout inférieure du cholédoque, et dans lesquels il est légitime de faire intervenir l'infection autogène, on doit considérer ce mode de contamination des voies biliaires comme un processus d'une rareté exceptionnelle. Ni les recherches bactériologiques effectuées sur l'animal sain et sur l'homme, ni les données de l'expérimentation, ni celles de la clinique, ne permettent, à notre avis, d'attribuer à ce facteur pathogène l'importance qui lui a été récemment assignée.

III

L'infection descendante.

Depuis quelques années, une conception toute différente du mécanisme des infections biliaires s'est édifiée.

Elle considère ces infections non plus comme le résultat d'une invasion ascendante du cholédoque par les germes intestinaux, mais comme la conséquence de l'élimination par les voies biliaires de microbes de la circulation générale : *infection descendante*, opposée à l'*infection ascendante* classique.

Le fait que des microbes en circulation dans le sang peuvent traverser le foie et se retrouver dans la bile n'est pas de connaissance récente. Il avait été autrefois noté très explicitement par un grand nombre d'observateurs, tels TRAMBUSTI et MAFUCCI, PERNICE et SCAGLIOSI, BERNABEI, THOMAS, SHERRINGTON. En 1896, CHARRIN et OSTROWSKI¹, au cours de leur étude du muguet expérimental, avaient observé le passage de l'oïdium de la circulation dans la bile. M. H. ROGER², rapportant le protocole des expériences de NOISSETTE et des siennes sur l'inoculation intraveineuse de l'oïdium albicans au lapin, signale que dans un cas, sur cinquante, la vésicule biliaire présentait cinq granulations mycosiques. Le même auteur³, étudiant les effets de l'inoculation intraveineuse d'un bacille dysentérique, avait, entre autres lésions, constaté chez un lapin la présence du microbe inoculé, dans la bile vésiculaire.

Mais toutes les constatations précédentes ne représentaient que des faits isolés, notés à l'occasion de recherches d'un tout autre ordre. Leur signification semble même avoir échappé à leurs auteurs, car ils n'en ont tiré aucune déduction touchant le mécanisme des infections biliaires.

Au contraire, une série de recherches systématiques, entreprises vers la même époque par des savants étrangers, les conduisaient à admettre l'origine hématogène, descendante, de bien des infections biliaires.

FUTTERER⁴, en 1888, ayant injecté du bacille pyocyanique dans le ventricule gauche du lapin, avait retrouvé ce microbe dans la bile, une heure et demie déjà après l'inoculation.

BLACHSTEIN⁵, en 1891, vit que si l'on détermine chez le lapin, par injections intraveineuses de bacilles d'Eberth ou de colibacille, des infections subaiguës, on retrouve très fréquemment, à l'autopsie, ces microbes dans la vésicule biliaire, alors

1. CHARRIN et OSTROWSKY : L'oïdium albicans, agent pathogène général (*Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1896).

OSTROWSKY : Recherches expérimentales sur l'infection générale produite par le champignon du muguet (*Thèse de Paris*, 1896).

2. ROGER : Oidiomycose, in *Traité des maladies infectieuses*, t. I, p. 570.

3. H. ROGER : Recherches bactériologiques sur l'entérite dysentérique (*Presse médicale*, 3 janvier 1900).

4. FUTTERER : Untersuchungen ueber Typhus abdominalis (*Munchn. med. Woch.*, 8 mai 1888, p. 315).

5. BLACHSTEIN : Intraveinuous inoculation of rabbits with the bacillus colicomunis and the bacillus typhiabdominalis (*John Hopkins Hosp. Bull.*, 1891, vol. II, p. 96).

qu'ils ont souvent disparu des autres organes. Les mêmes résultats étaient obtenus, avec le bacille typhique, par WELCH¹ en 1891, par CHIARI² en 1894, par RYSKA³ et par CUSHING⁴ en 1899, par PAWLOWSKI⁵ en 1900.

Malgré tout l'intérêt qui s'attachait à cet ensemble de travaux concordants, l'idée d'une élimination par la bile des germes de la circulation générale ne recevait en France aucun crédit. L'hypothèse de l'infection ascendante était trop bien assise. La conclusion de MM. GILBERT et FOURNIER, dans leur étude des infections biliaires en 1903, résume fidèlement l'opinion qui a régné à cet égard jusqu'en ces dernières années. Bien que considérant comme possible, *a priori*, « le passage des microbes intestinaux dans la veine porte, ou dans les chylifères, le canal thoracique et la circulation générale », avec lésion secondaire du foie et des voies biliaires, ces auteurs ne font aucune place réelle à l'infection d'origine sanguine : « la pathologie expérimentale n'a pas encore éclairé le mécanisme de ces angiocholites descendantes... CORRADO⁶, GILBERT et DOMINICI⁷, MIGNOT⁸ n'ont pu obtenir expérimentalement le passage, dans la bile, de microorganismes injectés dans le sang ou sous la peau⁹ ».

*
* *

Longtemps méconnue, négligée ou combattue, la conception de l'origine sanguine des infections biliaires s'est imposée définitivement à l'attention le jour où les progrès de la technique

1. WELCH : Additional note concerning the intraveinuous inoculation of the bacillus typhiabdominalis (*John Hopkins Hosp. Bulletin*, 1891, n° 15, p. 121).

2. CHIARI : Ueber das Vorkommen von Typhusbazillen in der Gallenblase bei Typhus abdominalis (*Zeitschrift für Heilkunde*, 1894, t. XV, p. 199).

3. RYSKA : Ein klinischer Beitrag zur Kenntniss der Cholecystitis typhosa (*Münchener med. Wochenschrift*, 1899, 6 juin, n° 23, p. 757).

4. H. CUSHING : Observation upon the origin of Gall Bladder infections and upon the experimental formation of gall stones (*John Hopkins Hosp. Bulletin*, 1899, août-septembre, nos 101-102, p. 466).

5. PAWLOWSKI : Zur Frage der Infection und der Immunität (*Zeitschrift für Hygiene*, 1900, vol. XXXIII, p. 261).

6. CORRADO : Du passage des germes pathogènes dans la bile (*Atti della Acad. med. di Roma*, 1891, t. V, série II).

7. DOMINICI : Angiocholites et cholécystites suppurées (*Thèse de Paris*, 1894, p. 104).

8. MIGNOT : Recherches expérimentales et anatomiques sur les cholécystites (*Thèse de Paris*, 1896).

9. GILBERT et FOURNIER : Maladies du foie (in *Traité de médecine et de thérapeutique*, 1903, t. V, p. 120).

bactériologique ont fait connaître la fréquence extrême de l'invasion du sang dans les maladies humaines.

Contrôlée par des recherches expérimentales qui sont à l'abri de toute critique, elle se trouve vérifiée aussi par une série de constatations bactériologiques et anatomiques effectuées au cours des infections biliaires les plus diverses.

A. L'application à la clinique des méthodes de laboratoire a modifié du tout au tout les conceptions que l'on était en droit de se faire, touchant la nature des maladies microbiennes. La pratique systématique de l'hémoculture au cours des infections a révélé avec quelle fréquence les microbes pathogènes envahissent la circulation générale. Elle a fait en même temps connaître combien sont nombreuses les modalités par lesquelles peuvent se traduire les bactériémies.

A côté des cas où la pullulation microbienne réalise, par son intensité et par sa durée, une véritable septicémie, comme dans la fièvre typhoïde, les paratyphoïdes, les colibacillooses, les streptococcies ou les staphylococcies généralisées, existent des bactériémies transitoires, temporaires, où les microbes ne pénètrent dans le sang que par décharges, pour aller coloniser dans tel ou tel organe, suivant leur affinité particulière. L'histoire des arthrites blennorragiques, des méningites, des pleurésies, des péritonites primitives est fort instructive à ce point de vue ; c'est celle d'affections hématogènes où la phase de bactériémie préalable est restée latente, la maladie ne débutant cliniquement qu'avec la détermination organique de l'infection sanguine.

Cette notion nouvelle de la fréquence des bactériémies devait retentir sur la pathogénie de toutes les infections d'organes et, en particulier, sur celles des parenchymes glandulaires. Il était naturel de se demander si les lésions de ces organes, si fréquemment observées au cours des bactériémies, n'étaient pas en rapport avec une infection directe, d'origine sanguine.

Or, à peine énoncé, le problème a reçu une solution positive. Pour certains organes, le *rein*, le *poumon*, l'infection d'origine sanguine remplace déjà presque complètement l'infection canaliculaire, jusqu'ici classique.

Il y a déjà plusieurs années, M. ENRIQUEZ avait montré, à propos de la genèse des néphrites « toxi-infectieuses », toute l'importance de l'apport des microbes par le sang et de leur élimination

par le filtre rénal. Plus récemment, les travaux de JOUSSET, de LÉON BERNARD, de SALOMON, ont définitivement établi que la tuberculose du rein, considérée jusqu'alors comme d'origine ascendante, est, en réalité, d'origine sanguine.

La pathologie pulmonaire subit une évolution analogue. L'étude de septicémies comme la fièvre typhoïde a montré que l'infection hématogène est capable à elle seule de créer dans le poumon toutes les lésions où les classiques voyaient les marques de l'origine canaliculaire : depuis la simple bronchite, jusqu'au noyau de broncho-pneumonie, jusqu'au bloc de l'hépatisation lobaire. Les recherches de GUILLEMOT, RIST, HALLÉ, ont mis en lumière le rôle prépondérant qui revient à l'infection sanguine dans la genèse des processus putrides et gangréneux de la plèvre et du poumon. Les constatations que nous avons fait nous-même¹ avec LEMIERRE et JOLTRAIN, celles de DESGUIN², tendent à faire de la pneumonie franche aiguë, considérée jusqu'ici comme le type le plus achevé de l'infection par voie aérienne, le résultat de l'invasion du poumon par la voie sanguine. Il n'est pas enfin jusqu'à la tuberculose pulmonaire dont la pathogénie n'ait été remise en discussion, et qui n'apparaisse à certains auteurs comme une infection également hématogène.

On devait tout naturellement se demander si pareille pathogénie n'était pas applicable aux infections du *foie biliaire*, et si, pour lui aussi, la voie canaliculaire ascendante ne devait pas céder le pas à la voie sanguine descendante.

L'expérimentation d'une part, l'analyse *anatomo-clinique* d'autre part, sont venues montrer le bien fondé de cette hypothèse.

B. Expérimentalement, rien n'est plus facile, peut-on dire, que de réaliser l'infection descendante des voies biliaires. Il suffit de créer chez l'animal une bactériémie, par l'inoculation intraveineuse d'une dose suffisante de culture pathogène. L'angiocholite descendante se constitue, presque à coup sûr, d'elle-même, *sans qu'il soit besoin d'exercer le moindre traumatisme, la moindre action sur les voies biliaires de l'animal*. Les conditions

1. A. LEMIERRE, P. ABRAMI et E. JOLTRAIN : Pneumococcémies avec localisation pulmonaire tardive. Origine sanguine de la pneumonie franche aiguë (*Gazette des Hôpitaux*, 29 septembre 1908, n° 111).

2. DESGUIN : *La septicémie à pneumocoques*. Bruxelles, 1900.

de l'expérience sont donc exactement comparables à celles de la pathologie humaine.

Déjà, le nombre des recherches expérimentales effectuées en vue d'étudier ces angiocholites hématogènes est considérable. Nous ne pouvons mieux faire que de résumer brièvement les étapes successives.

Nous avons indiqué déjà les travaux originels, qui ont ouvert la voie des recherches systématiques, ceux de FÜTTERER, avec le bacille pyocyannique, de BLACHSTEIN, avec le bacille d'Eberth et le colibacille, de WELCH, CHIARI, RYSKA, CUSHING, PAWLOWSKI, avec le bacille typhique.

En 1905, une série de travaux fort importants ont été publiés sur le même sujet par FÖRSTER et KAYSER¹ et par DÖRR². Comme leurs devanciers, ces auteurs qui ont expérimenté sur un nombre considérable d'animaux, ont constaté que les septicémies éberthiennes développées chez le lapin s'accompagnent très fréquemment de lésions d'angiocholite aiguë ou chronique, en rapport avec l'élimination par les voies biliaires des germes de la circulation générale.

Cependant, de même qu'autrefois CORRADO, GILBERT et MIGNOT, certains auteurs (HECK³ et MÉTIN⁴) ont nié récemment la possibilité de cette infection hématogène des voies biliaires.

Nous avons repris l'étude de la question avec LEMIERRE⁵, au laboratoire de M. WIDAL. Le résultat des recherches nombreuses que nous avons effectuées, et dont une partie déjà a été publiée, nous paraît établir toute l'importance et la fréquence des infections biliaires hématogènes.

1. J. FÖRSTER et H. KAYSER : Ueber das Vorkommen von Typhusbazillen in der Galle von Typhuskranken und Typhusbeizenträgern (*Munchener med. Wochenschrift*, 1^{er} août 1905, n° 31, p. 1473).

2. R. DÖRR : Experimentelle Untersuchungen über das Fortwuchern von Typhusbazillen in der Gallenblase (*Centralblatt für Bakteriologie*, 1905, vol. XXXIX, p. 624).

3. HECK : Untersuchungen ueber das Vorkommen and Lebensdauer von Typhusbakteriem (*Zeitsch. f. Hygiene*, 19 février 1907, t. LVI, f. 1, p. 1).

4. MÉTIN : Notes sur l'élimination des bactéries par les reins et le foie (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1900, p. 414).

5. A. LEMIERRE et P. ABRAMI : Cholécystites et péricholécystites hématogènes expérimentales (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, séance du 27 juillet 1907, t. LXIII, p. 252).

Fièvre typhoïde et infection descendante des voies biliaires (*Presse médicale*, 30 octobre 1907, n° 88, p. 705).

L'infection éberthienne des voies biliaires (*Archives des maladies de l'appareil digestif*, janvier 1908, n° 1, p. 1).

Il nous est impossible de donner ici le détail de toutes ces expériences; mais il nous paraît utile d'en indiquer les résultats généraux.

Nos recherches ont porté non seulement sur le *bacille d'Eberth*, mais sur de nombreuses espèces microbiennes : *bacilles paratyphiques A et B*; *pneumobacille* de Friedländer, *staphylocoque doré*, *pneumocoque*, *streptocoque*, *bactéridie charbonneuse*, et sur des organismes plus élevés : parasite du *muguet*, *sporotrichum Beurmanni*, *aspergillus niger*.

Pour réaliser, chez les animaux en expérience (lapins), les diverses formes de l'angiocholite hémotogène, nous nous sommes efforcés de nous rapprocher le plus possible des conditions dans lesquelles cette infection peut se produire chez l'homme.

A cet effet, nous avons pris soin de *n'exercer sur les voies biliaires aucun traumatisme préalable* : ligatures, résections, compressions. Nous avons simplement créé une septicémie, en injectant, dans une veine périphérique, une certaine quantité de culture virulente. En variant les doses de la culture et en sacrifiant les animaux à des périodes plus ou moins espacées, nous avons pu juger des rapports qui existent entre l'intensité et la durée de la septicémie, d'une part, la fréquence, le degré et l'évolution de l'infection biliaire, d'autre part.

Pour étudier en toute sécurité les lésions ainsi déterminées, nous avons adopté la technique suivante :

Les animaux infectés étaient sacrifiés par saignée artérielle, à l'aide d'une canule introduite *aseptiquement* dans la carotide. Le sang recueilli en totalité, dans un ballon contenant 500 centimètres cubes d'eau peptonée, a été mis aussitôt en culture : nous étions ainsi renseignés sur l'existence ou la non-existence de la bactériémie au moment où était effectué l'examen des voies biliaires.

Immédiatement après la mort, l'*autopsie de l'animal* a été pratiquée avec toute l'asepsie possible. L'état des voies biliaires fut soigneusement observé. Dans chaque cas, nous avons noté l'aspect extérieur du foie, de la vésicule biliaire et du cholédoque. La surface de la vésicule est brûlée au fer rouge et la bile recueillie en totalité, dans une pipette à boule stérilisée. Une goutte de bile est examinée aussitôt, au microscope, afin de renseigner sur sa richesse en bactéries; tout le reste est réparti sur des tubes de gélose.

Dans certains cas, lorsque les voies biliaires paraissaient saines microscopiquement, la vésicule tout entière était ensemencée en bouillon : FÖRSTER et KAYSER ont obtenu en effet, par cette méthode, des cultures positives, chez des animaux dont la bile n'était plus infectée.

Chez presque tous les animaux, nous avons prélevé également, dans la profondeur du *foie*, des fragments qui ont été ensemencés en bouillon ; la *rate* a, de même, été cultivée, ainsi que l'*urine*, recueillie aseptiquement par ponction de la vessie, après cautérisation de sa surface au fer rouge. Enfin, chez un certain nombre de lapins, l'*intestin grêle* a été ouvert, en différents points de son trajet, et son contenu soumis à la culture.

Ces recherches nous ont permis d'établir les rapports d'association qui peuvent exister entre les lésions biliaires et celles d'autres organes, en particulier du rein, de la vessie et du foie.

Nous avons pu étudier également, par ce procédé, le retentissement de l'infection biliaire sur le microbisme intestinal.

Enfin, nous avons, dans nombre de cas, soumis à l'*examen anatomique* les voies biliaires extra et intra-hépatiques, ainsi infectées par la voie sanguine.

Pour ce qui est des *grosses voies biliaires*, nous avons suivi la technique habituelle : fixation immédiate à l'aide du formol salé et du liquide de Dominici ; colorations à l'aide de l'hématéine-éosine, Weigert-Gram, etc.

Quant aux *lésions intra-hépatiques*, le choix du lapin, comme animal d'expérience, nous a imposé une *technique particulière*. L'existence, en effet, si fréquente chez cet animal, de cirrhoses spontanées et de lésions coccidiennes du foie, fait que l'on ne peut se servir indifféremment de tout individu. Aussi avons-nous pris soin de pratiquer, préalablement à toute injection, une petite boutonnière abdominale par laquelle nous avons pu prélever un fragment de tissu hépatique qui fut soumis à l'examen. Dans les cas où ce tissu se montra altéré, l'animal n'a pas été employé pour ces recherches. Nous étions assurés ainsi que les lésions observées consécutivement à l'inoculation intra-veineuse d'un microbe résultaient bien de cette inoculation, et ne dépendaient pas d'altérations antérieures du foie.

Les expériences instituées suivant la technique précédente ont abouti aux résultats généraux suivants.

En inoculant par voie intraveineuse les germes les plus variés, on détermine chez les animaux trois ordres de phénomènes, du côté des voies biliaires :

1° L'élimination par la bile des microbes inoculés;

2° Des lésions hépato-biliaires, en rapport avec cette élimination ;

3° La contamination de la cavité intestinale par la bile infectée par ces bactéries.

1° *L'élimination par la bile* est, dans ces conditions, un fait extrêmement fréquent.

Lorsque l'infection sanguine est à la fois minime et transitoire, les microbes ne se retrouvent pas, il est vrai, le plus souvent dans les voies biliaires; peut-être sont-ils alors détruits dans les organes, notamment dans le foie, dont on connaît bien aujourd'hui le rôle bactériopexique. (YERSIN, GILBERT et LION, WÉRIGO, ROGER, LEMAIRE.)

Mais, dès que l'infection sanguine est suffisamment intense pour réaliser une véritable septicémie, on retrouve alors presque constamment le microbe inoculé, dans la bile vésiculaire, où il se multiplie en quantité considérable. Nous l'avons constaté ainsi 56 fois chez 68 lapins atteints de septicémie *éberthienne*; 8 fois sur 9, avec les *bacilles paratyphiques*; 6 fois sur 6, avec le *staphylocoque doré*; 16 fois sur 16, avec le *pneumobacille de Friedländer*; 2 fois sur 2, avec la *bactéridie charbonneuse*; nous avons fait les mêmes constatations 3 fois sur 5 lapins inoculés avec l'*Oidium albicans*; 2 fois sur 5 chiens inoculés avec le *Sporotrichum Beurmanni*; 3 fois sur 6 lapins infectés avec l'*Aspergillus niger*. Il est intéressant de rappeler que des résultats analogues ont été observés par MM. RIST et RICHARDSON¹, pour les microbes anaérobies, et par MM. CALMETTE et GUÉRIN² pour le bacille tuberculeux. Par contre, ce passage des bactéries dans la bile s'observe beaucoup plus rarement pour certaines autres espèces : *pneumocoque* (2 fois seulement sur 7 lapins), *streptocoque* (3 fois sur 9), *entérocoque* (1 fois sur 4).

Cette élimination des microbes par la bile se fait le plus souvent suivant un mode assez fixe: très précoce (puisque nous

1. RIST et RICHARDSON : Abscès du foie et angiocholite au cours de septicémies expérimentales à microbes anaérobies (*Société de Biologie*, 30 novembre 1907, p. 538).

2. CALMETTE et GUÉRIN : *Bulletins de la Société de Biologie*, 1908.

l'avons observée parfois trois heures après l'inoculation intra-veineuse de bacille typhique, et que FUTTERER l'avait constatée, pour le bacille pyocyannique, une demi-heure déjà après l'inoculation intra-cardiaque), elle se prolonge pendant tout le temps que dure la septicémie.

Lorsque celle-ci résulte d'une inoculation unique, les microbes disparaissent habituellement du sang au bout de 4 à 5 jours, quand l'animal survit. A partir de cette date, ils tendent à disparaître également de la bile, où on ne les retrouve plus qu'assez rarement après la fin de la bactériémie. Cependant, leur persistance dans la vésicule biliaire peut s'observer bien longtemps après la guérison de l'infection sanguine : nous l'avons plusieurs fois constatée avec le bacille d'Eberth, treize et quinze jours après l'inoculation intraveineuse ; FÖRSTER et KAYSER six semaines après, CUHSING trois mois, BLACHSTEIN cent neuf jours, DÖRR, cent vingt jours, WELCH cent vingt-huit jours après l'injection virulente.

Cette longue persistance des microbes dans la vésicule biliaire s'obtient encore plus facilement lorsqu'au lieu d'inoculer une seule dose de bactérie aux animaux, on les soumet à des injections intraveineuses successives après les avoir immunisés (LEMIERRE et ABRAMI). Dans ces conditions, nous avons très fréquemment constaté dans la bile la présence des microbes inoculés, longtemps après la disparition de la septicémie.

2° L'élimination par la bile des microbes de la circulation générale s'accompagne presque fatalement d'*altérations portant sur les voies d'excrétion intra-hépatiques et sur le foie lui-même*.

En variant les doses de culture inoculée, et en sacrifiant les animaux à des intervalles plus ou moins éloignés, on peut observer *tous les degrés de l'infection biliaire, aiguë ou chronique*. La nature du microbe inoculé semble, d'autre part, exercer une influence réelle sur la variété des lésions.

C'est ainsi qu'on réalise par la voie hématogène soit une *cholécystite légère*, catarrhale (bacille d'Eberth, bactériidie charbonneuse, pneumocoque), soit une *cholécystite aiguë purulente*, accompagnée ou non d'*ulcérations* (bacilles typhiques et paratyphiques), d'*hémorragies intra-vésiculaires* (staphylocoque doré), de *péricholécystite* fibrineuse (pneumobacille de Friedländer) ; soit enfin une *cholécystite subaiguë mycosique* (oïdium, sporotrichum Beurmanni).

En déterminant chez l'animal une infection sanguine prolongée, nous avons même pu, avec LEMIERRE, réaliser des formes chroniques de cholécystite : la *cholécystite atrophiante*, avec sclérose rétractile des parois, et la *cholécystite hydropique*, avec distension énorme de la vésicule. Enfin, plusieurs auteurs ont pu observer la formation d'une véritable *lithiase biliaire hématogène expérimentale*. (CUSHING, avec le bacille typhique ; DEMANCHE, avec un bacille paratyphique).

Dans le foie, les lésions qui accompagnent l'élimination des microbes sont également très variables. Dans leurs formes les plus légères, elles consistent en hépatite surtout périportale, avec angiocholite, lésions peu profondes et susceptibles de disparaître en quelques jours.

Plus accentuées, elles revêtent l'aspect du foie infectieux typique, avec angio et périangiocholite, nodules lymphoïdes disséminés et altérations cellulaires pouvant aller jusqu'à la nécrose.

Enfin, il nous a même été possible de reproduire expérimentalement certaines altérations chroniques bien spécialisées du foie. En soumettant des lapins à des injections longtemps répétées de bacilles typhiques, nous avons pu suivre chez eux le développement progressif d'une hépatite chronique qui aboutit à la création d'une véritable *cirrhose biliaire* (LEMIERRE et ABRAMI).

3° L'infection descendante de la bile engendre chez les animaux en expérience une dernière complication, *elle contamine la cavité intestinale*. Les recherches entreprises sur ce point particulier par FÖRSTER et KAYSER, par DÖRR, par LEMIERRE et NOUS-MÊME, sont absolument concordantes. D'une part, chez les animaux atteints de cholécystites hématogènes, l'intestin renferme fréquemment le microbe qui a été inoculé dans le sang ; d'autre part, cette contamination intestinale fait presque complètement défaut si, préalablement à l'injection intra-veineuse, on pratique la ligature du cholédoque.

Nous avons pu, dans une expérience, réaliser un véritable « porteur chronique de bacilles ». Chez un lapin, atteint d'hépatite et de cholécystite chronique éberthienne, le contenu de l'intestin grêle renfermait du bacille typhique dix-sept jours encore après la dernière inoculation intraveineuse.

Tels sont les résultats principaux obtenus jusqu'ici dans l'étude expérimentale des infections biliaires descendantes.

Comme on le voit, ils mettent hors de doute le rôle que peut jouer l'infection sanguine dans la genèse des angiocholécystites.

Alors qu'il a été impossible de réaliser expérimentalement l'infection ascendante des canaux biliaires, leur infection descendante s'obtient au contraire avec la plus grande facilité, et sans pour cela qu'il soit nécessaire d'exercer la moindre action sur les voies d'excrétion de la bile. On peut dire qu'au cours des septicémies expérimentales de quelque intensité, l'élimination des microbes par le foie constitue un phénomène à peu près constant, et que cette élimination, plus ou moins durable, peut s'accompagner de toute la gamme des lésions hépatiques et biliaires aiguës et chroniques.

C. A la lueur de ces acquisitions récentes sur la pathogénie des infections biliaires expérimentales, bien des faits de pathologie humaine ont reçu déjà une explication rationnelle. Il n'est pas téméraire d'avancer que plus on étudie les infections biliaires, plus on voit se vérifier l'importance de la théorie hématogène de leur production.

Ce n'est pas ici le lieu de rapporter par le détail toute la série des observations qui sont de nature à justifier cette assertion. La seconde partie de ce travail est consacrée tout entière à sa démonstration, en ce qui concerne les ictères infectieux. Nous désirons seulement rappeler les conséquences que cette conception nouvelle a déjà produites, dans l'étude des autres formes de l'infection biliaire.

Ce sont surtout les manifestations hépato-biliaires dues au *bacille d'Eberth* qui ont été étudiées à ce point de vue. Nos connaissances aujourd'hui si précises sur la septicémie typhique, de même que la multiplicité des formes revêtues par les lésions biliaires à bacille d'Eberth étaient bien faites pour susciter ces recherches.

Il est actuellement bien démontré que toutes les lésions éberthiennes des voies biliaires sont d'origine descendante, relèvent de l'élimination par la bile des microbes en circulation dans le sang. Aucune maladie ne se prête mieux à cette démonstration : les phénomènes qu'on y observe semblent calqués sur ceux que détermine l'expérimentation chez les animaux.

Nous avons vu qu'à la suite de la création d'une septicémie

éberthienne chez l'animal, on constate trois phénomènes d'ordre biliaire : le passage précoce des bacilles dans la bile, le développement de lésions hépato-angiocholiques, et fréquemment la contamination de l'intestin par la bile ainsi infectée.

Or, ces phénomènes se déroulent avec autant de netteté chez l'homme atteint de fièvre typhoïde.

1. — On sait que le fait fondamental et initial de la fièvre typhoïde, c'est la septicémie. Non seulement celle-ci s'observe dès le début de la maladie, avec une intensité souvent telle qu'il n'est pas rare de pouvoir déceler le bacille d'Eberth dans les quelques gouttes de sang prélevées pour le séro-diagnostic, mais elle existerait même dès la période d'incubation, alors qu'aucun symptôme ne la traduit encore (CONRADI¹, KAYSER, MINELLI).

La septicémie éberthienne de l'homme atteint d'autre part une durée que l'on n'observe jamais chez les animaux de laboratoire : quinze jours, trois semaines et plus après le début des accidents fébriles, le bacille se retrouve encore dans le sang des typhiques. De sorte que la lésion intestinale, plus tardive dans son apparition que l'infection sanguine, et d'ailleurs inconsistante, doit être regardée, au même titre que les autres lésions de la dothiéntérie, comme une *métastase de la septicémie éberthienne* (SANARELLI², WATHELET³, WRIGHT et SEMPLE⁴, LEMIERRE et ABRAMI⁵).

2. — Absolument comme chez les animaux atteints de septicémie éberthienne expérimentale, la fièvre typhoïde de l'homme s'accompagne à peu près constamment d'une élimination de bacilles spécifiques par la bile : au cours des interventions pratiquées sur la vésicule pendant la vie, de même qu'au moment de l'autopsie, on trouve le bacille d'Eberth aussi abondant dans la bile que dans un bouillon de culture (CUSHING, CHIARI, FÖRSTER et KAYSER, DRIGALSKI).

3. — Cette élimination par les voies biliaires ne va pas sans

1. CONRADI : Wann steckt des Typhuskranke an? (*Deutsche med. Wochench.*, 10 octobre 1907, n° 41, p. 1684).

2. SANARELLI : Fièvre typhoïde expérimentale (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1892 à 1894).

3. WATHELET : Recherches bactériologiques sur les déjections dans la fièvre typhoïde (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1895, p. 252).

4. WRIGHT et SEMPLE : On the presence of typhoid bacilli in the urine of patients suffering from typhoid fever (*Lancet*, 1895, p. 196).

5. LEMIERRE et ABRAMI : L'infection éberthienne des voies biliaires (*Archives des maladies de l'appareil digestif*, 1908, n° 1, p. 1).

donner lieu à des lésions plus ou moins profondes de ces canaux¹. Le plus souvent, ce sont des altérations très légères, d'hépatite et d'angiocholécystite catarrhales, qui passent absolument inaperçues en clinique; elles sont superposables aux lésions similaires que nous avons décrites chez le lapin.

Mais il peut y avoir production, comme chez l'animal, d'une infection plus profonde, créant des cholécystites suppurées que l'on voit survenir soit au cours de la fièvre typhoïde, soit pendant la convalescence; des hépatites aiguës diffuses (SABOURIN²), ou même de véritables abcès biliaires intrahépatiques à bacilles d'Eberth (FRANTZ EHRlich³, SISTO⁴, LENGEMANN⁵, VÉNÉMA et GRUNEBERG⁶, CARLISLE et MARTIN⁷).

Ce sont là les effets précoces du passage du bacille typhique dans les voies biliaires. Mais ils peuvent ne se manifester cliniquement que longtemps après la guérison de la dothiéntérie. Nous avons vu que chez les animaux infectés avec le bacille d'Eberth, ce microbe peut se retrouver pendant des semaines et même des mois dans la vésicule atteinte de lésions chroniques. Il en est de même chez l'homme.

L'infection vésiculaire post-typhique peut rester latente pendant très longtemps, et se révéler brusquement par l'apparition d'une cholécystite suppurée dont l'examen bactériologique dénote la nature éberthienne. FAITOUT et RAMOND⁸, BLUMENTHAL⁹, DAURIAC¹⁰ ont vu cet accident survenir six ans, MÜLLER¹¹ sept ans, DROBA¹²

1. Voir à ce sujet la thèse récente de VELARDE : *L'Infection aiguë des voies biliaires par le bacille d'Eberth*. Paris, 1909.

2. SABOURIN : Fièvre typhoïde. Ictère grave. Mort (*Revue de Médecine*, 1882, p. 600).

3. FR. EHRlich : Biliöser Typhus (*Deutsche med. Wochenschr.*, 18 octobre 1906 p. 1704).

4. SISTO : *Archiva per le scienze mediche*, 1906, t. XXX, p. 3.

5. LENGEMANN : *Mittheil. a. d. Grenzgebieten der Med. u. Chir.*, 1907, suppl. 3.

6. VÉNÉMA et GRUNEBERG : *Berlin. klin. Woch.*, 1907, n° 12, p. 333.

7. CARLISLE et MARTIN : *Proceed. New-York Path. Soc.*, t. VIII, nos 5 et 6, p. 138 et 147.

8. FAITOUT et RAMOND : Angiocholécystite à bacille d'Eberth (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, 1896, p. 1130).

9. BLUMENTHAL : *Munch. med. Woch.*, 1904, n° 37, p. 1641, et *Mediz. Klinik*, n° 48, p. 1227.

10. DAURIAC : Les infections des voies biliaires dans la fièvre typhoïde (*Thèse de Paris*, 1906-1907).

11. MÜLLER : Cité par Ehret et Stolz : Experimentelle Beiträge zur Lehre der Cholelithiasis (*Mittheilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie*, 1901, t. VII, p. 372).

12. DROBA : Der Zusammenhag zwischen Typhusinfektion und Cholelithiasis (*Wiener klin. Wochenschrift*, 1899, p. 1441).

dix-sept ans, HÜNNER¹ dix-huit ans, après une fièvre typhoïde.

Enfin cette infection descendante éberthienne peut, dans des conditions de chronicité analogues, aboutir à la création d'autres lésions beaucoup plus spéciales, telles que la lithiase biliaire et les cirrhoses biliaires.

Depuis les premières recherches de DUFOUT², GILBERT et FOURNIER³, HANOT⁴, MILIAN⁵, les lithiases d'origine éberthienne sont bien connues; des observations récentes en ont été encore rapportées, au cours desquelles le bacille typhique put être isolé, soit des calculs, soit de la bile vésiculaire, chez des malades qui, plusieurs années auparavant avaient eu la fièvre typhoïde (BACMEISTER⁶, FÖRSTER et KAYSER⁷, LÉVY et KAYSER⁸, DÖRR⁹, BLUMENTHAL¹⁰, LAUNOIS¹¹, LEMIERRE et ABRAMI¹²).

Quant aux cirrhoses biliaires, l'intervention de l'infection typhique dans la genèse de certaines d'entre elles avait été affirmée il y a plusieurs années par POTAIN¹³ et BOINET¹⁴, et plus récemment par GILBERT et LEREBoullet¹⁵, ODon¹⁶, VERBISIER¹⁷.

1. HÜNNER : A case of suppurative cholecystitis with isolation of the bacillus typhosus 18 years after an attack of typhoid fever (*John Hopkins Hosp. Bulletin*, 1899, p. 163).

2. DUFOUT : Rôle de la fièvre typhoïde dans l'étiologie de la lithiase biliaire (*Revue de Médecine*, 1898, n° 4).

3. GILBERT et FOURNIER : Sur un cas de fièvre typhoïde compliquée de parotidite double et suivi de lithiase biliaire (*Société de Biologie*, 21 juillet 1894).

— Du rôle des microbes dans la genèse des calculs biliaires (*Société de Biologie*, 8 février 1896).

FOURNIER : Origine microbienne de la lithiase biliaire (*Thèse de Paris*, 1896).

GILBERT et DOMINICI : La lithiase biliaire est-elle de nature microbienne ? (*Société de Biologie*, 16 juin 1894).

4. HANOT : Fièvre typhoïde et lithiase biliaire (*Bulletin médical*, 22 janvier 1896).

5. MILIAN : Lithiase biliaire au cours de la fièvre typhoïde (*Société anatomique*, 20 novembre 1896).

6. BACMEISTER : *Munch. med. Woch.*, 1908, n° 5, p. 6 et 7.

7. FÖRSTER et KAYSER : *Munch. med. Woch.*, 1905, n° 43, p. 1473.

8. LÉVY et KAYSER : *Munch. med. Woch.*, 1906, n° 50, p. 2434.

9. DÖRR : *Centralblat. f. Bakt.*, 1905, t. XXXIX, p. 624.

10. BLUMENTHAL : *Loc. cit.*

11. LAUNOIS : Lithiase biliaire et fièvre typhoïde (*Gazette des Hôpitaux*, 2 avril 1908).

12. LEMIERRE et ABRAMI : L'infection éberthienne des voies biliaires (*loc. cit.*, p. 10).

13. POTAIN : A propos de la pathogénie de la cirrhose hypertrophique biliaire (*Semaine médicale*, 1896, p. 161).

14. BOINET : Sur l'origine infectieuse de la maladie de Hanot (*Archives générales de médecine*, avril 1898, p. 385).

15. GILBERT et LEREBoullet : Cirrhoses biliaires d'origine éberthienne (*Société de Biologie*, 15 avril 1905, p. 705).

16. ODon : Sur la cirrhose biliaire d'origine éberthienne (*Thèse de Paris*, 1906).

17. VERBISIER : Cirrhoses biliaires d'origine éberthienne, avec lithiase (*Thèse de Paris*, 1907).

Dans une très belle observation, MM. CESTAN et AZÉMA¹ viennent de fournir la démonstration de cette pathogénie : chez une femme atteinte de cirrhose biliaire métatyphoïde, ils purent, à l'autopsie, déceler le bacille d'Eberth, à l'état de pureté, dans la bile vésiculaire.

L'étude de ces lésions biliaires, nettement consécutives à une septicémie éberthienne, permet aujourd'hui de comprendre le mode de production des angiocholécystites également éberthiennes, mais survenant en dehors de toute fièvre typhoïde antérieure. On connaît depuis longtemps l'existence de pareilles lésions. Tantôt il s'agit de ces cholécystites d'apparence primitive, dont MM. BEZANÇON et PHILIBERT ont rassemblé plusieurs exemples dans leur travail sur les « formes intra-intestinales de la fièvre typhoïde » ; tantôt, et plus souvent, il s'agit de lithiase biliaire.

Or, il semble bien évident que puisque les lésions biliaires consécutives à une fièvre typhoïde relèvent de l'infection descendante hémotogène, il ne saurait en être autrement pour celles qui se développent indépendamment de toute fièvre typhoïde. On sait à l'heure actuelle que si la dothiéntérie représente la forme la plus typique et sans doute la plus commune de la septicémie éberthienne, elle n'en résume pas exclusivement toute l'histoire clinique. Des observations récentes ont montré que l'envahissement du sang par le bacille typhique peut ne donner lieu qu'à des phénomènes généraux à peine marqués, d'une durée éphémère, et qui ne ressemblent en rien à une fièvre typhoïde. Bien plus, les recherches de CONRADI, de KAYSER, de MINELLI prouvent, comme nous l'avons vu, que la septicémie éberthienne peut rester complètement latente, ne se traduire par aucun symptôme anormal. Entre la septicémie intense et prolongée, dont la traduction clinique est la fièvre typhoïde, et la bactériémie transitoire et latente, s'observent donc tous les intermédiaires. On est ainsi conduit à admettre que les lésions biliaires éberthiennes « extra-typhoïdes », relèvent d'une bactériémie qui n'a déterminé que des symptômes généraux atypiques ou minimes et même a pu passer complètement inaperçue. Nous verrons la démonstration de cette hypothèse, à propos des ictères éberthiens primitifs.

1. CESTAN et AZÉMA : De la cirrhose biliaire d'origine éberthienne (*Gazette des Hôpitaux*, 23 avril 1908, n° 47).

4. — Il est enfin une dernière conséquence de l'infection descendante des voies biliaires par le bacille typhique. Nous avons montré comment, chez les animaux inoculés par voie sanguine, l'élimination des microbes par la bile pouvait produire la contamination secondaire de l'intestin. On doit se demander si, chez l'homme, les bacilles d'Eberth qu'on décèle dans les matières fécales n'ont pas été déversés dans l'intestin par la bile vésiculaire, où ils pullulent. Cette conception renverse complètement les termes classiques du problème, puisque d'infectées par l'intestin, les voies biliaires seraient au contraire la source de leur contamination. Nous avons développé avec LEMIERRE les arguments nombreux que l'on peut faire valoir en faveur de cette théorie, qui est également soutenue, en Allemagne, par FÖRSTER et KAYSER. Il nous suffit de les rappeler.

Il existe tout d'abord une disproportion manifeste, au cours de la typhoïde, entre la précocité de la bactériémie et l'apparition relativement tardive de l'infection intestinale.

D'après les recherches systématiques poursuivies à ce sujet par des observateurs tels que FÖRSTER et KAYSER, KUTSCHER, CONRADI, il est tout à fait exceptionnel de pouvoir déceler le bacille typhique dans les excréta, pendant la première semaine de la dothiéntérie; ce n'est que pendant la seconde et surtout la troisième que son isolement devient possible.

En second lieu, la répartition des bacilles dans l'intestin semble bien indiquer également leur origine biliaire : surtout abondants au voisinage de l'ampoule de Vater, ils deviennent de plus en plus rares à mesure qu'on s'éloigne des voies biliaires. FÖRSTER et KAYSER, à l'autopsie de huit typhiques, dont sept présentaient une bile vésiculaire remplie de bacilles d'Eberth, pratiquent la numération des colonies obtenues avec le contenu des différents segments de l'intestin. Ils trouvent six fois le bacille typhique dans les premiers centimètres du jéjunum, cinq fois à la terminaison du grêle, deux fois dans le côlon descendant. JURGENS, FORNET arrivent dans leurs recherches aux mêmes conclusions : abondance des microbes dans les premières parties de l'intestin, rareté dans dernières portions. PRATT, PEABODY et LANG¹, dont les observations concordent également avec les précédentes, ont observé un cas où la bile

1. PRATT, PEABODY et LANG : *Jour. of the Americ. med. Assoc.*, t. XLIX.

vésiculaire renfermait le bacille typhique, alors que l'ensemencement des selles, pendant la vie, et celui du contenu intestinal, à l'autopsie, ne fournirent aucune colonie de ce germe.

Enfin, il est une dernière série de faits qui semble bien établir, elle aussi, l'origine biliaire de l'infection intestinale éberthienne : ces faits sont fournis par l'étude des « porteurs de bacilles » typhiques¹.

On sait aujourd'hui, grâce aux patientes recherches de KAYSER², de BRION³, de KLINGER⁴, de NIETER et LIEFMAN⁵, SIMON et DENNEMARK⁶, MINELLI⁷, POLLAK⁸, CONRADI⁹, KIRCHNER¹⁰, DEHLER¹¹, LÉVY et KAYSER¹², etc., que certains malades ayant contracté la fièvre typhoïde peuvent continuer, après la guérison de leur affection, à excréter du bacille d'Eberth par leurs selles. La durée de cette excrétion semble très variable; si chez la plupart des sujets elle cesse quelques jours après la convalescence, chez d'autres elle persiste au contraire pendant plusieurs semaines; chez certains même, on la retrouve, intermittente ou continue, des années après la fin de la typhoïde.

Nous n'avons pas à insister ici sur les dangers que font courir à leur entourage et à la société ces porteurs de bacilles typhiques. Le seul fait que nous ayons à retenir, — et il nous paraît d'un intérêt capital pour la thèse que nous exposons, — c'est que le bacille d'Eberth peut persister fort longtemps dans l'intestin des typhiques, alors que les lésions intestinales sont guéries parfois depuis des années. On est donc conduit à se demander quelle est la source de cette contamination de l'intestin.

1. V. sur cette question les revues générales de RICKLIN (*Revue internationale de Clinique et de Thérapeutique*, 1906, nos 12, et 1907, n° 6 et 7) et de SACQUÉPÉE (*Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1910, 15 et 30 janvier).

2. KAYSER : *Münch. med. Wochensch.*, 1906, n° 17, p. 823; 1906, n° 40, p. 1953. — *Arbeit aus der kaiserl. Gesundh.*, 1906, t. XXIV, p. 91; 1906, p. 173; 1907, p. 223.

3. BRION et KAYSER : *Deutsche Archiv f. klin. Med.*, 1906, t. LXXXV, p. 538.

4. KLINGER : *Klin. Jahrb.*, 1906, t. XXIV, p. 91 et 1907, p. 214.

5. NIETER et LIEFMAN : *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 33, p. 1611.

6. SIMON et DENNEMARK : *Deutsche milit. Zeitsch.*, 1907, f. 3, p. 86.

7. MINELLI : *Centralblatt f. Bakt.*, 1906, t. XLVI, p. 406.

8. POLLAK : *Wiener klin. Woch.*, 1907, n° 10, p. 281.

9. CONRADI : *Münchn. med. Woch.*, 1906, n° 2, p. 36 et 49. — *Deutsche med. Woch.*, 1907, p. 1684. — *Klinische Jahrbuch*, t. XVII et XXI.

10. KIRCHNER : *Klin. Jahrb.*, t. XVII, f. 3.

11. DEHLER : *Münch. med. Woch.*, 1907, nos 16 et 43.

12. LÉVY et KAYSER : *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 50, p. 2434 et *Arbeit aus d. Kaiserl. Gesundh.*, 1907, p. 254.

Un fait a frappé tous les auteurs des travaux que nous venons de citer : c'est que, dans le contingent des porteurs chroniques, les deux sexes sont très inégalement représentés : pour un sujet du sexe masculin, on en compte trois du sexe féminin. Or, on retrouve la même proportion dans une autre affection également métatypique : la lithiase biliaire éberthienne.

Dès lors, la question se posait de savoir si ce n'est pas là plus qu'une coïncidence, et si les porteurs chroniques de bacilles n'étaient pas en même temps atteints de lésions biliaires. On peut, semble-t-il, dès maintenant, répondre par l'affirmative à cette question. Un certain nombre d'observations très minutieuses, et dans lesquelles on a pu pratiquer l'examen opératoire ou nécropsique des voies biliaires chez des porteurs chroniques, ont montré constamment la présence du bacille d'Eberth dans la bile vésiculaire. Dans la plupart des cas, il existait une cholécystite chronique, et, très fréquemment, une lithiase éberthienne concomitante (LÉVY et KAYSER¹, DÖRR², SIMON³, BAUMANN⁴, NIETER et LIEFMANN⁵, GRIMM⁶, KAMM⁷, DEHLER⁸, LAUNOIS⁹).

Force est donc d'admettre que chez les malades qui, plus ou moins longtemps après la fièvre typhoïde, continuent à excréter du bacille par leurs selles, le lieu de pullulation du microbe est la vésicule biliaire, et que c'est l'infection de la bile qui entraîne celle de l'intestin.

Il existe d'ailleurs aujourd'hui, dans la littérature médicale, des faits qui apportent la démonstration absolue de cette manière de voir : ils sont dus à DEHLER¹⁰, à GRIMM¹¹, à BLUMENTHAL¹² et LOREY¹³.

DEHLER observait deux sujets chez lesquels des examens des selles, répétés pendant plusieurs mois, montraient presque cons-

1. LÉVY et KAYSER : *Loc. cit.*

2. DÖRR : *Centrablatt f. Bakter.*, 1905, f. 5.

3. SIMON : *Klinische Jahrb.*, t. XVII, f. 2, 1907.

4. BAUMANN : *Arb. aus. d. Kais. Gesundheitsh.*, 1808, t. XXVIII, f. 2, p. 377.

5. NIETER et LIEFMANN : *Loc. cit.*

6. GRIMM : *Münch. med. Woch.*, 1907, n° 37, p. 1822.

7. KAMM : *Münch. med. Woch.*, 1909.

8. DEHLER : *Loc. cit.*

9. LAUNOIS : *Gazette des Hôpitaux*, 2 avril 1908.

10. DEHLER : *Münch. med. Woch.*, 16 avril 1907, p. 779; — *Ibid.*, 22 octobre 1907, p. 2434.

11. GRIMM : *Loc. cit.*

12. BLUMENTHAL : *Loc. cit.*

13. LOREY : *Münch. med. Woch.*, 1908, n° 1, p. 15.

tamment la présence de bacilles d'Eberth. Bien qu'aucun symptôme n'attirât l'attention sur les voies biliaires, il se décida à ouvrir la vésicule, qu'il trouva contaminée par le bacille typhique : il draina et aseptisa les voies biliaires. A la suite de cette intervention, les bacilles d'Eberth disparurent définitivement des matières fécales des deux sujets. Les mêmes résultats furent obtenus par GRIMM, chez une porteuse de bacille typhique, par BLUMENTHAL et par LOREY chez deux porteurs de bacilles paratyphiques.

En résumé, toutes les constatations précédentes tendent à établir que l'infection intestinale éberthienne est bien en réalité d'origine biliaire, et que, absolument comme chez les animaux atteints de septicémie expérimentale à bacille typhique, c'est par une contamination à trois degrés que se produit cette infection intestinale : il y a d'abord bactériémie, puis élimination des microbes par les voies biliaires, et enfin ensemencement du contenu digestif par la bile.

On voit jusqu'où nous a conduit la notion de l'infection descendante des voies biliaires dans la dothiéntérie. Non seulement il semble impossible d'admettre que son agent spécifique vient de l'intestin en remontant le cholédoque pour pulluler dans la vésicule biliaire, mais encore il est extrêmement probable que ce sont les microbes éliminés par le foie qui viennent contaminer l'intestin.

Les faits que nous venons de rapporter touchant l'infection hémotogène des voies biliaires dans la fièvre typhoïde, ne sont pas les seuls à l'actif de cette infection. Nous verrons, au cours de ce mémoire, que c'est d'une pareille pathogénie que relèvent bien des états pathologiques du foie et des voies biliaires, qui, sans s'être développés au cours ou à la suite d'une fièvre typhoïde, n'en sont pas moins la conséquence de l'élimination par les voies biliaires d'un bacille d'Eberth apporté par la circulation. Ces faits, que l'on trouvera exposés au chapitre des ictères infectieux, sont, d'autre part, extrêmement importants au point de vue de la pathologie générale : ils montrent de quelle fréquence est la bactériémie éberthienne, et sous quelles formes multiples elle peut se manifester chez l'homme.

Les infections biliaires dues au bacille typhique ne sont pas les seules dont l'origine descendante hémotogène soit aujourd'hui

démontrée avec certitude. Une étude analogue a conduit à accepter la même pathogénie pour les angiocholécystites à bacilles paratyphiques; la thèse récente de DEMANCHE¹ en expose les étapes et les résultats principaux.

Nous sommes persuadé que pareille pathogénie est applicable à la majorité des angiocholécystites de toute nature, qui sont indépendantes d'une rétention préalable par obstacle cholédocien bas situé.

L'étude des septicémies éberthiennes et paratyphiques a montré, dès maintenant, que l'infection descendante est capable de créer des cholécystites aiguës, catarrhales ou suppurées, des cholécystites chroniques, de la lithiase biliaire, des abcès angiocholitiques intra-hépatiques, des cirrhoses biliaires. On devait se demander si les ictères infectieux, communément observés en clinique, ne relèvent pas eux aussi de l'infection hématogène. C'est à résoudre ce problème, indiqué dès le début de nos recherches par LEMIERRE et nous-même, que nous avons consacré la seconde partie de ce travail.

Avant de l'aborder, il nous paraît utile de résumer en quelques propositions la conception que nous avons exposée sur le mécanisme des infections biliaires :

1° L'infection biliaire ascendante, d'origine intestinale, est peut-être possible; aucune constatation d'ordre bactériologique ou expérimental ne nous semble toutefois en avoir établi jusqu'ici la réalité.

Au contraire, il est démontré qu'il existe au moins deux modes de production des lésions biliaires : l'infection autogène et l'infection descendante;

2° L'infection autogène ne tient, à notre avis, sous sa dépendance que les angiocholécystites qui surviennent au cours d'une oblitération, temporaire ou permanente, de la zone inférieure du cholédoque, telle que la réalise surtout la lithiase biliaire;

3° De l'infection descendante, due à l'élimination par le foie des germes en circulation dans le sang, relèvent les angiocholécystites de toutes sortes, qui sont indépendantes d'une obstruction préalable du cholédoque.

1. DEMANCHE : L'infection paratyphique des voies biliaires (*Thèse de Paris*, 1908).

Leur réalité en clinique est démontrée à la fois par l'hémoculture, qui met en évidence la bactériémie, dont elles ne sont qu'une localisation, et par l'examen bactériologique de la bile, qui y décèle le microbe même de l'infection générale.

L'expérimentation, d'autre part, permet d'en réaliser toutes les formes, avec la plus grande facilité.

DEUXIÈME PARTIE

LES ICTÈRES INFECTIEUX

Le terme d'ictère infectieux doit logiquement s'appliquer à tout état pathologique au cours duquel la jaunisse relève directement de l'infection.

Dans l'étude bactériologique et pathogénique des ictères infectieux, il faut, à notre avis, séparer absolument deux séries de faits dissemblables : les *ictères des obstructions cholédociennes* et les *ictères indépendants d'une obstruction cholédocienne antérieure*.

Le premier type est représenté par ces poussées d'ictère fébrile qui s'observent si fréquemment au cours de la lithiase biliaire avec migration incomplète. Nous ne nous en occuperons pas dans ce travail.

Les documents bactériologiques, réunis en assez grand nombre, permettent toutefois de penser que ces ictères peuvent relever de deux processus principaux. D'une part, ils peuvent dépendre de l'infection même qui a engendré la lithiase, sans intervention d'une infection secondaire : les germes dont la pullulation dans les voies biliaires a primitivement déterminé la formation de calculs peuvent, comme on le sait aujourd'hui, y persister de longues années, et, à certains moments, donner lieu à des poussées d'angio-hépatite, c'est-à-dire à de l'ictère infectieux. En pareil cas, on retrouve dans la bile et au sein des calculs le même microorganisme (bacille d'Eberth, bacilles paratyphiques, colibacille).

Mais il faut admettre aussi l'intervention possible de l'infection secondaire. Tantôt, il peut s'agir d'une infection descendante ayant son point de départ dans une septicémie intercurrente et qui vient surajouter son action à celle des bactéries lithogènes; tantôt, et plus fréquemment peut-être, il peut s'agir d'une infection autogène, née sur place, à la suite de l'obstruction basse du canal cholédoque. En pareils cas, on retrouvera sans doute dans la bile et le foie des germes différents de ceux qui pourraient être isolés des calculs.

A côté de ce premier groupe d'ictères infectieux, angio-hépatites épisodiques de l'obstruction cholédocienne, se placent les *ictères infectieux indépendants de toute rétention antérieure*. Ce sont de beaucoup les plus fréquents; ce sont les plus intéressants à étudier à cause, de la simplicité habituelle de leur étiologie. C'est à eux seuls, d'ailleurs, que les auteurs réservent d'habitude la dénomination d' « Ictères infectieux ». C'est à l'étude de ce groupe que nous nous sommes attaché.

On sait les formes diverses sous lesquelles il est possible d'observer ces ictères.

Presque toujours, ils surviennent en pleine santé apparente, ou tout au moins en dehors d'une maladie fébrile antérieure : ce sont les *Ictères infectieux primitifs*. Tantôt bénins, ne durant que quelques jours (ictère catarrhal ; ictère infectieux bénin) ; tantôt prolongés pendant plusieurs semaines (ictères infectieux à rechute ; ictère catarrhal prolongé), ils peuvent, dans d'autres circonstances, évoluer au milieu des symptômes les plus redoutables et entraîner plus ou moins rapidement la mort (ictères graves infectieux).

D'autres fois, ces ictères infectieux surviennent au cours d'une maladie antérieure, à titre de complication précoce ou tardive ; tels les ictères de la fièvre typhoïde, de la pneumonie, de l'infection puerpérale. Ce sont les *Ictères infectieux secondaires*.

Bien que pleine encore d'obscurité, en ce qui concerne la nature des agents microbiens en cause, la pathogénie de tous ces ictères infectieux a été comprise, jusqu'ici, de façon fort simple. Le mécanisme de l'infection ascendante, universellement adopté pour expliquer la production des lésions biliaires de toute nature, devait être appliqué aussi à ces états, consi-

dérés comme expressions particulières, mais certaines, d'angiocholite.

Qu'il s'agisse, en effet, d'ictère primitif ou secondaire, bénin ou grave, c'est dans l'intestin que l'on a vu la source de l'infection biliaire ; c'est par le procédé du catarrhe intestinal propagé au cholédoque que l'on a expliqué l'angiocholite, dont l'ictère n'est que la traduction. Ictère bénin, catarrhal, si les lésions, dans leur marche ascendante, restent limitées aux grosses voies d'excrétion, déterminant l'oblitération du cholédoque par le « bouchon muqueux » de Virchow, ou par la tuméfaction des parois ; ictère grave, au contraire, si, atteignant le parenchyme hépatique, l'angiocholite y dissémine des lésions cellulaires profondes, de nécrose et d'atrophie.

Infection ascendante, d'une part, *angiocholite extra ou intra-hépatique*, d'autre part, voilà qui résume jusqu'à ce jour, pour la plupart des auteurs, la pathogénie et la physiologie pathologique des ictères infectieux.

Il ne nous semble pas que cette conception s'accorde avec ce que l'on sait aujourd'hui du mécanisme des infections biliaires. Nous pensons qu'il en est des ictères infectieux comme de toutes les autres formes de l'hépto-angiocholite, et que c'est dans le sang et non dans l'intestin qu'il faut chercher la source de leur production. Loin de les considérer comme des infections purement locales, limitées aux voies biliaires, nous croyons qu'il faut y voir des infections générales à détermination hépatique.

Nous envisagerons successivement deux questions qui, bien que solidaires l'une de l'autre, doivent être étudiées séparément :

1° Celle de la voie suivie par l'infection : question de pathogénie ;

2° Celle du mécanisme par lequel l'infection engendre l'ictère : question de physiologie pathologique.

Sur chacune de ces deux questions, nos conclusions diffèrent de la conception classique. D'après celle-ci, c'est par la voie ascendante que les microbes envahissent les voies biliaires — et c'est de l'angiocholite que relève l'ictère. Selon nous, c'est la voie descendante que suit presque toujours l'infection ; et ce sont des lésions parenchymateuses qui engendrent l'ictère.

En d'autres termes, à la conception de l'*ictère infectieux*, — *angiocholite ascendante* —, nous croyons qu'il faut opposer celle de l'*ictère infectieux* — *hépatite descendante*.

La voie suivie par l'infection.

On sait avec quelle fréquence les microbes pathogènes envahissent la circulation générale, et que les infections en apparence les plus localisées ne sont très souvent que des infections sanguines, à métastases variables suivant la nature des germes en cause.

On sait également, et par l'expérimentation et par l'observation humaine, que les microbes en circulation dans le sang ont une tendance à s'éliminer par le foie, et qu'ils peuvent, au cours de cette élimination, déterminer les lésions les plus diverses tant dans la glande hépatique que dans les grosses voies d'excrétion.

Les ictères infectieux ne représentent, à notre avis, que l'un des aspects cliniques de ces hépto-angiocholites descendantes : ce sont, au sens pathogénique du terme, des *bactériémies avec ictère*.

Tantôt la bactériémie qui a engendré l'ictère est suffisamment intense et durable pour donner naissance à une véritable septicémie ; l'ictère est alors précédé ou accompagné d'une phase typhoïde très nette, de symptômes généraux plus ou moins graves, mais toujours diffus, de fièvre élevée : c'est le cas pour les ictères infectieux typhoïdes et pour les ictères graves.

Tantôt, au contraire, la bactériémie originelle reste peu intense, de courte durée ; alors elle passe le plus souvent inaperçue en clinique, et la localisation des microbes sur l'appareil hépato-biliaire semble primitive, comme dans l'ictère catarrhal infectieux. L'ictère, en pareil cas, est assimilable aux méningites aiguës, aux pneumonies, au rhumatisme blennorragique, qui, bien que certainement d'origine sanguine, n'en semblent pas moins éclater soudainement, parce que la phase d'infection sanguine préalable demeure le plus souvent silencieuse.

Mais que l'ictère soit primitif ou secondaire, qu'il soit bénin ou grave, sa signification, à notre avis, est toujours la même : il traduit la localisation d'une bactériémie sur le foie. C'est l'intensité de la septicémie, c'est sa durée, c'est la nature des germes en cause, ce sont leurs localisations variables, aussi bien que la

variété des lésions hépatiques, qui font l'allure clinique et commandent l'évolution de l'ictère. L'ictère bénin correspond à une bactériémie transitoire, le plus souvent, qui ne se localise que sur le foie et y engendre des lésions légères, rapidement réparables. L'ictère grave correspond à une septicémie intense, à microbes très virulents, altérant, en même temps que le foie, la plupart des viscères et spécialement le rein et disséminant dans ces organes des lésions incurables, incompatibles avec la vie.

Quant au mécanisme par lequel l'infection descendante donne naissance au symptôme ictère, c'est un point que nous aurons à traiter dans le chapitre suivant.

Telle est la conception que nous avons indiquée, dès nos premières recherches avec LEMIERRE sur le mécanisme des infections biliaires. Des observations déjà nombreuses, rapportées par nous-même, en collaboration avec M. WIDAL, M. LEMIERRE, MM. RICHET fils et MONOD, M. KINDBERG ; par MM. SAVY et DELACHANAL, ARDIN-DELTEIL, QUÉNU et JOLTRAIN, WIDAL, LEMIERRE et BÉNARD, sont venues montrer le bien fondé de cette interprétation, à propos d'ictères infectieux de types divers.

Nous allons voir l'enseignement que comportent ces faits en les groupant sous trois chefs :

- 1° Ictères infectieux graves ;
- 2° Ictères infectieux secondaires ;
- 3° Ictères infectieux bénins et catarrhaux.

I. — Ictères infectieux graves.

Dans des observations déjà anciennes, certains auteurs avaient, du vivant même des malades, isolé des microbes de la circulation générale, au cours d'ictères graves infectieux.

BOINET et BOY-TESSIER avaient ainsi obtenu, par la culture du sang, chez un malade qui succomba à l'ictère grave, un *microcoque* en points simples, en points doubles et en chaînettes. NETTER, au cours d'un ictère grave consécutif à une cirrhose hypertrophique graisseuse, isola de la circulation, quelques heures avant la mort, un *staphylocoque* et un *bacille* court, qui était peut être un colibacille ; chez un malade atteint d'ictère grave primitif, le même auteur trouva un *staphylocoque* dans le sang ; GIRODE a rapporté de même l'observation d'un sujet, chez lequel la culture du sang, des urines et du contenu de phlyc-

lènes cutanées fournit du *staphylocoque doré*; HANOT et BOIX, dans un cas d'ictère grave hypothermique, ont trouvé le *colibacille* dans la circulation, quatre heures avant la mort; et dans un autre cas, hyperthermique, le *streptocoque* et le *staphylocoque blanc*.

De pareilles constatations sont en faveur de la nature septicémique des ictères graves infectieux. Toutefois, elles ne sont peut-être pas absolument probantes. Dans certaines de ces observations (HANOT et BOIX), la culture du sang a été effectuée à une période trop voisine de la mort, pour que l'infection générale ne puisse pas être une septicémie agonique; dans d'autres cas, la technique forcément très défectueuse de l'hémoculture laisse des doutes sur la présence réelle des bactéries incriminées, dans la circulation; d'autant que trop souvent ces bactéries sont des germes saprophytiques de la peau, comme le staphylocoque blanc.

Au contraire, dans ces derniers temps, l'étude de plusieurs cas d'ictères graves infectieux, entreprise à l'aide des techniques modernes, a permis d'établir définitivement l'origine septicémique de ces états.

Les premiers, avec notre maître WIDAL, nous avons rapporté l'histoire clinique, anatomique et bactériologique complète d'un cas d'ictère grave primitif, au cours duquel nous avons donné la démonstration de la nature hémato-gène des lésions; cette étude nous a permis en outre de faire plusieurs constatations importantes, touchant le mécanisme physiopathologique de l'ictère et de l'insuffisance rénale, constamment observée en pareil cas.

Toutes ces constatations ont été ultérieurement confirmées par MM. QUÉNU et JOLTRAIN, dans deux cas d'ictères graves primitifs, et par MM. WIDAL, LEMIERRE, KINDBERG et NOUS-MÊME, tout récemment.

Voici le détail de ces observations :

OBS. I. — *Ictère grave infectieux primitif, dû à une double septicémie (staphylocoque doré et bacille d'espèce indéterminée).*

(MM. F. WIDAL et P. ABRAMI¹.)

N... (Charles), âgé de vingt ans, exerçant la profession de garçon boucher, est reçu à l'hôpital Cochin, salle Woillez, n° 17, le 13 mars 1908.

1. F. WIDAL et P. ABRAMI : Ictère grave infectieux avec rétention et avec urémie sèche par azotémie. Perméabilité des voies biliaires. Hyperplasie des cellules hépatiques (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 13 novembre 1908).

La gravité de son état rend l'interrogatoire difficile; mais on apprend, par le récit des camarades qui l'ont amené à l'hôpital, que, trois jours avant son entrée, il était en parfaite santé et travaillait comme à l'habitude. La maladie a débuté brusquement par une céphalée violente, des douleurs dans les mollets et les genoux, une grande courbature et une prostration qui n'a fait que s'accroître. C'est seulement la veille de son arrivée à l'hôpital, c'est-à-dire deux jours après le début des accidents, que son entourage s'aperçut qu'il devenait jaune. Le même jour, il eut plusieurs épistaxis, quelques vomissements et une aggravation de l'état général qui le fit transporter dans notre service.

Le premier symptôme qui frappe l'attention, dès qu'on aborde ce malade, est un *ictère* d'une intensité exceptionnelle. Le corps tout entier est d'un jaune orangé si vif qu'on le croirait artificiel et produit par une couche de peinture. Les conjonctives et les muqueuses buccale et pharyngée sont d'un jaune d'or.

Cet ictère s'accompagne d'un prurit très intense; les avant-bras du malade, ses épaules, la partie antérieure du thorax, les cuisses sont rayées en effet de coups d'ongle marqués par des *raies hémorragiques*.

Cet ictère est un ictère par rétention typique. Les *urines*, recueillies par la sonde, car le malade malgré ses efforts ne peut uriner spontanément, sont presque noires. Elles renferment en grande abondance de la bilirubine: diluées de cinquante fois leur volume d'eau, elles éteignent encore toute la partie droite du spectre et donnent une réaction de Gmelin complète. Elles ne contiennent par contre pas du tout d'urobiline; la recherche de ce corps effectuée par le streptocoque et par les méthodes chimiques, reste en effet négative. Les sels biliaires sont très abondants; la réaction de Hay est instantanée; la réaction de Pettenkoffer, recherchée sur les urines brutes, est positive et très intense.

Les *matières fécales* argileuses, fétides, sont entièrement décolorées.

Malgré l'intensité de l'ictère, le foie et la rate paraissent normaux à l'exploration. Le foie, indolent spontanément et à la percussion, présente en effet son volume ordinaire; la limite supérieure de sa matité répond sur la ligne mamelonnaire au 5^e espace intercostal; son bord inférieur affleure le rebord costal. La rate, également indolente, n'est pas perceptible par la palpation; sa percussion donne une matité verticale de quatre travers de doigt.

En même temps que ce premier syndrome, constitué par un ictère par rétention extrêmement intense, l'examen du malade en révèle plusieurs autres. Son *état général* est très grave. Il est prostré, étendu dans le décubitus dorsal, très abattu, et ne répond que d'une voix faible aux questions qui lui sont posées. Le facies est tiré, les lèvres et les gencives sont couvertes de fuliginosités; la langue est très sèche et rôtie. Sur la lèvre supérieure et aux pourtours de la narine droite, on observe plusieurs vésicules d'herpès flétries, mais de date récente.

La température est à 36°,6; le pouls, régulier, est rapide, battant à 140; il y a donc une dissociation manifeste du pouls et de la température.

D'autre part, on constate l'existence d'hémorragies à la fois cutanées et muqueuses. Nous avons dit que les traces de grattage produites par le prurit cutané violent avaient déterminé sur la peau des rayures hémorragiques. Sur la partie postéro-externe de la cuisse gauche, on note la présence d'une large ecchymose bleuâtre ; des suffusions semblables s'observent à la partie supérieure du thorax. Enfin les narines sont encombrées de sang desséché, vestige des épistaxis qui se sont produites les jours précédents. Ces épistaxis vont d'ailleurs reparaitre, à plusieurs reprises, pendant l'évolution de l'affection.

A l'état typhoïde, aux hémorragies s'ajoutent encore des *phénomènes d'ordre méningitique*. Le malade se plaint d'une céphalée persistante, localisée surtout dans la région de la nuque. Les changements d'attitude provoquent chez lui des nausées et des vomissements survenant à plusieurs reprises, sans efforts, comme par régurgitations. Ces vomissements sont noirâtres et renferment du sang, dû sans doute à la déglutition des épistaxis. On note, en plus, une raideur très marquée de la nuque et l'existence d'un signe de Kernig manifeste.

Enfin, le *fonctionnement rénal* est très compromis. L'oligurie est considérable : le malade n'a pas uriné depuis plus de trente-six heures, et la sonde ne ramène que 240 centimètres cubes d'urine. Indépendamment des pigments et sels de la bile, ces urines donnent à l'analyse les résultats suivants :

Volume	240 c. c.
Albumine	Traces indosables.
NaCl p. 1.000	3 gr. 40
— totale	0 gr. 81
Urée p. 1.000	11 gr. 57
— totale	2 gr. 76

L'examen du sédiment urinaire, après centrifugation, ne montre que de très rares éléments sans signification : quelques cellules épithéliales uréthro-vésicales et quelques leucocytes dégénérés.

Les jours qui suivent l'entrée du malade à l'hôpital, tous les symptômes précédents persistent ; l'état général est de plus en plus mauvais. Les épistaxis se reproduisent assez abondantes pour nécessiter un tamponnement nasal ; de nouvelles ecchymoses apparaissent à la région lombaire.

Le 15 mars, la *température* matinale est à 36°3, celle du soir à 37°1 ; le malade, qui ne peut toujours pas uriner seul, a émis en vingt-quatre heures 210 centimètres cubes d'urines, très hautes en couleur, chargées de pigments et de sels biliaires, et donnant à l'analyse les résultats suivants :

Volume	210 c. c.
Urée p. 1.000	9 gr. 42
— totale	1 gr. 97
NaCl p. 1.000	3 gr. 10
— totale	0 gr. 65
Albumine	Traces indosables.

Il est à remarquer que, malgré cette très faible élimination d'urée et de chlorures, le malade absorbait deux litres de lait par vingt-quatre heures.

Dans l'après-midi, on constate que les *régions parotidiennes* sont augmentées de volume, la gauche surtout; la peau, à leur niveau, est infiltrée et tendue; la palpation montre une tuméfaction bilatérale de la glande.

Le 16 mars, la température est, le matin, à 36°2; le pouls bat à 140; l'adynamie est extrême et avoisine le coma; les parotides ont beaucoup augmenté de volume. Le soir, la température tombe à 35°6; le malade est dans le coma, il meurt à 6 heures du soir.

Différentes recherches ont été effectuées, durant les trois jours que ce malade est resté dans notre service, dans le but de préciser la nature des phénomènes cliniques et d'en éclairer l'origine.

4° EXAMENS HÉMATOLOGIQUES. — Le sang, recueilli par ponction de la veine, les 14, 15 et 16 mars, offre les caractères qu'il présente ordinairement au cours des ictères par rétention.

Il n'est pas poisseux; reçu dans de gros tubes à centrifuger, il s'y coagule normalement, en dix minutes environ; cependant, la rétraction du caillot est lente et incomplète.

Le *sérum sanguin* est d'un jaune foncé. Il contient en très grande abondance de la bilirubine. L'urobiline, recherchée à l'aide du chlorure de zinc ammoniacal dans l'extrait amylo-alcoolique et à l'aide du procédé de Grimbart, existe de même, mais en très faible quantité. Par contre, le sérum renferme une forte proportion de sels biliars.

La numération des éléments fournit les résultats suivants.

14 mars. Sang du doigt :

Globules rouges.	5.210.000
Globules blancs.	26.000
Hématoblastes	Très rares.

Sang de la veine :

Globules rouges.	5.300.000
Globules blancs.	22.000
Hématoblastes	Très rares.

Hémoglobine (hémochromomètre Tallqvist) : 95.

Les hématies sont d'aspect normal; pas d'hypochromie; pas de poikilocytose ni d'anisocytose; pas de polychromatophilie.

Equilibre leucocytaire (Leishman et Dominici) :

Polynucléaires neutrophiles.	84
Lymphocytes	2
Mononucléaires basophiles	9,5
Mononucléaires clairs	1,5
Formes de transition	3
Eosinophiles.	0
Mastzellen	0

Pas d'hématies nucléées ni de myélocytes.

15 mars. Sang de la veine :

Globules rouges	4.984.000
Globules blancs	32.000
Hématoblastes	Très rares.
Hémoglobine	95

Equilibre leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	73,5
Lymphocytes	4
Mononucléaires basophiles	10,5
Grands mononucléaires clairs	6
Formes de transition	9
Eosinophiles	0

16 mars. Sang de la veine :

Globules rouges	4.930.000
Globules blancs	39.000

Sang du doigt :

Globules rouges	4.710.000
Globules blancs	40.000
Hématoblastes	Très rares.

Equilibre leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	95
Lymphocytes	3
Mononucléaires basophiles	0
Grands mononucléaires clairs	2
Eosinophiles	0

Ces examens montrent donc l'absence d'anémie et révèlent, en même temps qu'une leucocytose intense, l'existence d'une réaction myéloïde atypique, caractérisée par la mise en circulation de nombreux mononucléaires, du type décrit par M. DOMINICI sous le nom de myélocytes basophiles homogènes.

Ces éléments ont disparu du sang le jour de la mort.

Résistance globulaire. — Elle a été recherchée les 14 et 16 mars, à l'aide du sang total et des hématies déplasmatisées.

14 mars. Sang total :

H ¹	34
H ²	30

Hématies déplasmatisées :

H ¹	34
H ²	30

15 mars. Sang total :

H ¹	34
H ²	30

Hématies déplasmatisées :

H ¹	34
H ²	30

Hématies granuleuses. — La recherche des hématies granuleuses effectuée à l'aide des colorations vitales, à chaque prise du sang, a montré une absence à peu près complète de ces éléments. On n'en comptait en effet que 1 p. 400 environ. Quant aux érythrocytes ponctués, recherchés à l'aide des colorants basiques sur le sang préalablement fixé, ils faisaient totalement défaut.

Pouvoir hémolytique du sérum. — Le sérum sanguin du malade, mis au contact de ses propres hématies lavées et de celles de cinq malades du service, dans la proportion de 1/30, ne manifesta, *in vitro* à 37 degrés, aucune action hémolytique sur ces hématies. Inversement, les hématies lavées du malade, mises au contact de cinq sérums étrangers, ne furent pas hémolysées par ces sérums.

Auto-agglutination des hématies. — L'auto-agglutination des hématies, recherchée les 14 et 16 mars, s'est montrée négative.

En résumé, on trouvait bien là tous les caractères hématologiques propres aux ictères par rétention. Il est à noter que l'augmentation de la résistance globulaire atteignait un degré rarement constaté.

2° EXAMEN CHIMIQUE DU SÉRUM. — L'examen chimique du sérum sanguin de ce malade présentait un intérêt particulier. Parmi les symptômes que l'on constatait chez lui, plusieurs traduisaient une altération rénale manifeste. L'oligurie considérable, l'albuminurie légère, l'élimination minime d'urée coïncidant avec une absence complète de toute infiltration œdémateuse, pouvaient faire prévoir l'existence d'un état d'urémie sèche, avec azotémie. L'analyse du sérum sanguin, dont l'un de nous a, avec M. JAVAL, montré l'importance en pareille matière, établit, en effet, qu'il existait chez notre malade une rétention azotée considérable.

Δ	— 0°,76
Azote de l'urée	2 gr. 38 p. 1.000
Urée	5 gr. 09 —
Chlorure de Na	4 gr. 504 —

3° EXAMEN DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN. — En présence des phénomènes méningitiques observés chez notre malade, deux ponctions lombaires ont été pratiquées les 14 et 16 mars. Toutes deux ont fourni les mêmes résultats.

Liquide céphalo-rachidien très hypertendu s'écoule en jet.

Liquide limpide, d'une coloration jaune d'or.

La recherche des pigments biliaires donne les résultats suivants :

Bilirubine : au spectroscope	0
— réaction de Gmelin	très légère.
— réaction de Grimbert	—
Urobiline	0
Chromogène	en abondance.
Acides et sels biliaires	0

Ce liquide est, d'autre part, très albumineux, mais non fibrineux.

A l'examen cytologique : leucocytose très abondante (30 éléments environ par champ d'immersion). Presque tous les éléments cellulaires sont des lymphocytes; on ne rencontre que de très rares polynucléaires. Les cellules sont, pour la plupart, très altérées, ce qui tient vraisemblablement à la composition physico-chimique du liquide céphalo-rachidien.

Celui-ci, soumis à l'analyse, présente, en effet, les caractères suivants :

Δ	— 0°,83
Azote de l'urée	3 gr. 57
Urée	7 gr. 64
Chlorure de Na.	5 gr. 908

Il y avait donc, de même que dans le sang, une proportion d'urée anormalement exagérée : plus de 7 grammes par litre.

Les constatations précédentes, portant sur le sang et sur le liquide céphalo-rachidien, sont venues confirmer les observations cliniques faites chez ce malade; elles ont montré, en effet, que, en même temps que l'ictère, phénomène le plus frappant, et qui présentait tous les caractères symptomatiques et hématologiques de l'ictère hépatique par rétention, il existait un véritable état méningitique, avec altérations importantes du liquide céphalo-rachidien et un état d'urémie sèche, avec présence d'urée en quantité considérable dans le sang et dans le liquide cérébro-spinal. Ces résultats étaient donc de nature à confirmer le diagnostic d'ictère grave primitif qui s'imposait à l'examen du malade.

ETUDE BACTÉRIOLOGIQUE. — De nombreuses recherches bactériologiques ont été effectuées du vivant du malade et après sa mort. Elles ont porté : sur le sang, le liquide céphalo-rachidien et les parotides pendant la vie, sur la bile et sur les différents viscères, à l'autopsie.

1° *Ensemencements du sang.* — Trois ensemencements du sang ont été pratiqués, les 14, 15 et 16 mars.

Le 14 mars, 20 centimètres cubes de sang, prélevés aseptiquement au pli du coude, sont ensemencés dans 500 grammes d'eau peptonée, en ballon aérobic.

Au bout de vingt-quatre heures, on isole de la culture un staphylo-

coque doré et un bacille immobile, dont les caractères seront décrits plus loin.

Le 15 mars, 20 centimètres cubes de sang sont répartis dans 500 grammes d'eau peptonée, en ballon anaérobie.

Les résultats sont identiques; les cultures fournissent encore un staphylocoque doré et le même bacille, en association.

Le 16 mars. Culture de 20 centimètres cubes de sang en bouillon ascite aérobie. Cette fois, le staphylocoque se retrouve seul; le bacille ne se développe pas.

En résumé, sur troisensemencements du sang pratiqués, deux fois en milieu aérobie et une fois en milieu anaérobie, trois fois les cultures fournissent du staphylocoque doré, et deux fois un bacille immobile,

2° *Liquide parotidien*. — Le 15 mars, on retire, après asepsie rigoureuse de la région parotidienne et application d'une pointe de feu, quelques gouttes de sérosité, par la ponction de la parotide gauche.

Le liquide obtenu est louche, séro-purulent. Examiné directement après coloration, il montre, au milieu de nombreux débris cellulaires informes, de rares leucocytes et de très nombreux staphylocoques, à l'état de pureté.

Une goutte de la sérosité parotidienne, ensemencée sur gélose, fournit au bout de vingt-quatre heures une culture extrêmement confluyente de staphylocoques dorés. La culture en bouillon ne renferme également que ce germe.

3° *Liquide céphalo-rachidien*. — Sur les préparations effectuées avec le culot de centrifugation du liquide céphalo-rachidien, aucun microbe n'est visible. L'ensemencement du liquide, pratiqué le 15 mars sur différents milieux, et son inoculation à la souris, à la dose de 4 centimètres cubes dans le péritoine, restent de même négatifs.

4° *Examen et culture des viscères*. — A l'autopsie, des fragments du foie, de la rate, des parotides, des reins, des surrénales, du pancréas ont été prélevés dans la profondeur de ces organes, après cautérisation profonde de la périphérie, et ensemencés en bouillon.

Le sang du cœur, la bile vésiculaire, les urines ont été recueillis également aseptiquement et cultivés.

Tous les organes et liquides ensemencés ont fourni en vingt-quatre heures des cultures abondantes de staphylocoque doré, à l'état de pureté, à l'exception de la bile vésiculaire dans laquelle s'est développé d'abord un bacille court et immobile, identifié à celui isolé du sang pendant la vie. Ce n'est qu'après huit jours que la bile ensemencée donna également une culture de staphylocoque doré. Ce liquide fut donc le seul dont les cultures permirent d'isoler l'association microbienne spéciale décelée par l'hémoculture de vivant du malade.

Enfin, l'examen bactériologique des coupes des viscères colorées au Gram a fourni les résultats suivants : dans le foie, le rein, la rate, les parotides et les surrénales, on trouve du staphylocoque en grande abondance et à l'état de pureté. Dans les parois de la vésicule biliaire, ce même microbe existe; mais on retrouve également dans l'épaisseur de la muqueuse quelques bacilles courts, gardant le Gram, et dont la

morphologie est identique à celle du bacille isolé du sang et de la bile vésiculaire.

En résumé, les constatations bactériologiques pratiquées sur le sang du malade et le suc parotidien pendant la vie et sur les différents viscères après la mort, ont montré qu'il s'agissait d'une septicémie véritable, due à l'association du staphylocoque doré et d'un bacille immobile, à caractères particuliers.

Ces deux microorganismes présentaient les caractères suivants :

Le staphylocoque ne différait en rien, ni par ses cultures, ni par ses propriétés biologiques, des staphylocoques dorés communs. Inoculé à la dose de quatre gouttes de culture en bouillon âgée de vingt-quatre heures, dans les veines de trois lapins, il les tua, le premier en vingt-huit heures, les deux autres en trois jours. L'autopsie de ces animaux révéla l'existence d'une septicémie, avec abcès miliaires du rein et hépatite infectieuse diffuse. Chez deux animaux sur trois, existait une cholécystite à staphylocoque doré intense; cette cholécystite avait même, chez l'un d'eux, revêtu la forme hémorragique : la vésicule, très distendue, était remplie de sang coagulé, où fourmillait le microbe injecté.

Le bacille isolé du sang pendant la vie, et de la bile vésiculaire, possède les caractères suivants : c'est un bacille court, aux extrémités arrondies, absolument immobile et gardant le Gram. Dans les cultures solides et liquides, il pousse agglutiné, en petits amas serrés, irréguliers, formés d'éléments tassés les uns contre les autres, sans groupement défini. Jamais on n'observe le groupement en diplo ou en streptobacilles.

Les cultures dénuées d'odeur se développent très lentement à la température ordinaire; elles poussent rapidement à 37-38 degrés, mais au bout de trois à quatre jours cessent de s'accroître; leur vitalité semble cependant se conserver assez longtemps; une culture datant du 15 mars était encore vivante le 2 mai.

Sur gélose en strie, les colonies apparaissent au bout de vingt-quatre heures; elles sont très petites, punctiformes, discrètes et nettement isolées les unes des autres. Elles forment à la surface de la gélose de petites taches incolores, à peine saillantes, et dont la surface mate présente des concours nettement circulaires. Ces colonies se développent très lentement; au bout de trois à quatre jours, elles ont atteint 1 millimètre environ de diamètre, puis elles cessent de s'accroître.

Sur gélose ensemencée en surface à l'aide d'une goutte de culture liquide, les colonies forment par leur confluence une trainée à peine visible. C'est un aspect mat et dépoli de la surface de la gélose, aspect que l'on ne perçoit bien qu'en regardant le tube de culture à jour frisant.

Dans le bouillon et l'eau peptonée, ce bacille se développe lentement, sans troubler le bouillon. Il forme, sur les parois et au fond du tube, de petits dépôts pulvérulents, analogues à ceux que produit l'entérocoque.

Il ne forme pas d'indol, et ne fait fermenter ni la lactose, ni la glucoce, ni la saccharose.

Il ne liquéfie pas la gélatine ni le sérum gélifié.

Il eût été intéressant de rechercher comment se comportait ce bacille dans l'épreuve de la séro-agglutination. Mais son développement en amas impossibles à dissocier rendait cette épreuve impossible.

Enfin, nous avons éprouvé sa virulence à l'égard de la souris, du lapin et du cobaye. Malgré l'emploi de très grandes quantités de cultures, injectées par voies sous-cutanées, intrapéritonéale et intra-veineuse, les inoculations sont restées complètement négatives. Chez un lapin, nous avons injecté, en même temps, dans la veine, 5 centimètres cubes de culture du bacille et un demi-centimètre cube de culture du staphylocoque doré. Sacrifié au bout de trois jours, l'animal présentait des abcès miliaries du rein, à staphylocoques. Le sang et les viscères étaient stériles.

AUTOPSIE. — L'autopsie du malade fut pratiquée le lendemain de la mort, le cadavre ayant été conservé à l'appareil frigorifique.

1° Foie et voies biliaires. — Après ouverture du corps, deux ligatures sont placées, l'une sur le cardia, l'autre sur l'angle duodéno-jéjunal, et l'on enlève en masse l'estomac, le duodénum, le foie et les voies biliaires.

Le foie, contrairement à ce que faisait prévoir l'évolution symptomatique de l'affection, a un aspect normal. La surface est lisse et régulière, présentant la coloration du foie biliaire; il n'est pas atrophie, son poids est de 1.740 grammes. A la coupe, le parenchyme, fortement imprégné de pigments, montre une consistance également normale; les veines sus-hépatiques, béantes, laissent échapper très peu de sang; le tissu ne présente en aucun point de lésions macroscopiques; il n'existe ni sclérose appréciable ni dégénérescence graisseuse; la disposition lobulaire est nettement conservée.

De nombreux fragments sont prélevés, à la surface et dans l'épaisseur des différents lobes du foie, pour être soumis à l'examen histologique.

Les canaux biliaires extra-hépatiques ne sont pas dilatés. La vésicule, affaissée, renferme 15 centimètres cubes de bile résiduelle; cette bile, épaisse, d'un brun noirâtre, très poisseuse, forme à la muqueuse vésiculaire un revêtement continu, très adhérent, qui cesse brusquement à l'origine du canal cystique.

La palpation minutieuse des canaux hépatique et cholédoque ne montre aucun obstacle intérieur à l'écoulement de la bile; il n'existe de ganglions ou de brides ni au niveau du bile, ni sur tout le trajet de ces conduits.

Après ouverture du duodénum, on découvre l'ampoule de Vater, qui présente un aspect normal. Une sonde en gomme molle est alors introduite par l'orifice terminal du cholédoque, parfaitement perméable, et, par le pavillon de la sonde, on laisse couler de l'eau. Cette eau ressort, absolument claire, par une incision pratiquée à l'origine du cholédoque. La même épreuve est faite ensuite pour les canaux

hépatiques; l'eau introduite par l'extrémité inférieure de l'hépatique ressort, parfaitement claire, par les coupes de section du foie.

D'ailleurs, les voies biliaires, cathétérisées de bas en haut à l'aide de la sonde, se montrent absolument perméables; après incision, sur tout leur parcours, elles présentent une muqueuse pâle, d'un jaune très clair, complètement dépourvue de toute trace de bile ou de mucus.

Toutes ces constatations, jointes à l'aspect particulier de la vésicule biliaire, affaissée et ne renfermant qu'une bile résiduelle, prouvent que la bile n'était pas retenue dans les canaux extra hépatiques, parce qu'elle ne s'écoulait pas hors du foie. La décoloration complète des matières fécales, observée chez ce malade, ne tenait pas à une rétention biliaire dans les voies extra-hépatiques, mais à une absence totale de bile dans ces canaux, parfaitement perméables. C'est donc dans l'épaisseur du foie lui-même que résidait la cause de la rétention et de l'ictère.

L'étude histologique du foie permet de faire les constatations suivantes :

a) *Cellules hépatiques à l'état frais.* — Les cellules hépatiques,

recueillies par frottis du foie et examinées dans l'eau chlorurée à 9 p. 1.000, sans coloration, apparaissent pour la plupart fort peu altérées. Un grand nombre d'entre elles présentent un volume beaucoup plus considérable qu'à l'état normal, et à l'hypertrophie cytoplasmique

s'ajoute fréquemment une hypertrophie nucléaire manifeste. Le protoplasma de tous les éléments est très foncé, bourré de grosses granulations jaunes, peu brillantes. Ces granulations, qui se teignent très rapidement par les différentes solutions colorantes, ont tous les caractères de la bilirubine. On n'observe pas de lésions dégénératives nettes du cytoplasma; quelques cellules se montrent seulement vacuolisées, par places. De même, on n'aperçoit que de rares noyaux en vacuolisation.

b) *Coupes* (fixations au Lindsay, au Dominici, au formol salé).

Les coupes pratiquées en différentes régions du foie, fournissent toutes des renseignements identiques.

A un faible grossissement, l'organe paraît avoir conservé sa structure normale. On n'observe pas de dislocation des travées hépatiques; en

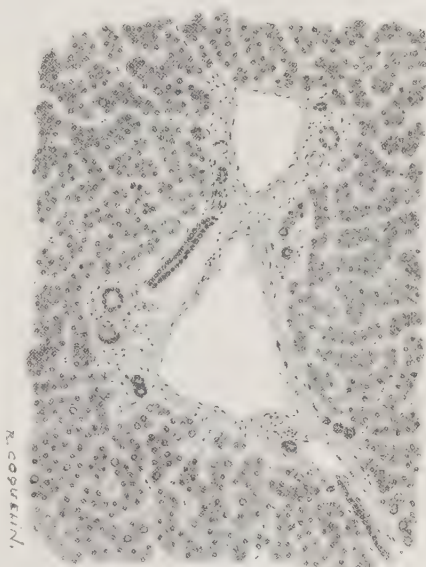


FIG. 1. — Ictère grave infectieux. Espaces portes en parfaite intégrité. Ordination normale des travées hépatiques.

aucun point n'apparaissent des îlots de dégénérescence ni de stéatose ; de même, les lésions inflammatoires semblent nulles ; pas d'infiltration leucocytaire, ni dans la zone porte, ni dans la zone sus-hépatique. Quelques canalicules biliaires de calibre, intéressés par les coupes, offrent une structure normale ; leur lumière est absolument libre et leurs parois sont indemnes.

A un fort grossissement, l'aspect des coupes est très particulier. L'examen de l'espace porte montre que tous les canaux de la région sont entièrement normaux ; on ne remarque aucune altération des veines portes, ni de l'artère hépatique, non plus que des canalicules biliaires. Ceux-ci ne sont ni dilatés ni rétrécis ; leur cavité se montre

partout perméable, libre de tout élément ; l'épithélium de leurs parois est très bien conservé ; les noyaux cellulaires ne présentent aucune altération apparente ; le cytoplasma, finement granuleux, est de même normal. Aucune trace d'infiltration péricanaliculaire.

Le lobule hépatique a conservé son architecture ; à l'exception d'une dilatation légère des capillaires, surtout accusée dans la zone périportale, on n'observe aucune altération de la trame conjonctivo-vasculaire. Il n'existe aucune trace de réaction conjonctive ; l'infiltration leucocytaire est nulle.



FIG. 2. — Ictère grave infectieux. Un canalicule biliaire à un fort grossissement (800 d.). Absence de lésions.

Les cellules hépatiques présentent par contre des altérations très spéciales. Ces altérations, absolument diffuses, distribuées au hasard, se retrouvent dans toutes les régions intéressées par les coupes. Elles portent à la fois sur la taille des éléments, sur le cytoplasma et sur le noyau. Un des faits les plus apparents est la présence, en nombre considérable, de cellules hépatiques hypertrophiques, dont la taille dépasse de beaucoup celle des éléments normaux. Certaines de ces cellules ont jusqu'à deux et même trois fois les dimensions de la cellule normale, constituant de véritables cellules hépatiques géantes. A côté de cette hyperplasie cytoplasmique, on remarque de très nombreuses figures d'hyperplasie nucléaire. Un grand nombre de noyaux sont, en effet, hypertrophiés, et ce caractère se retrouve non seulement dans les cellules hyperplasiées, mais aussi dans celles qui ont conservé leurs dimensions normales. Presque tous ces noyaux hypertrophiques sont clairs ; leur réseau chromatinien est étalé, les chromosomes et les nucléoles, très apparents, fixent énergiquement les matières colo-

rantes; dans beaucoup d'éléments, ce noyau hypertrophique reste vésiculeux, arrondi; dans d'autres, il apparaît étalé, polyédrique, allongé.

Enfin, dans un assez grand nombre de cellules, on observe des signes d'irritation hyperplasique poussés à leur maximum : le cytoplasma, très finement granuleux, présente un aspect clair, homogène;

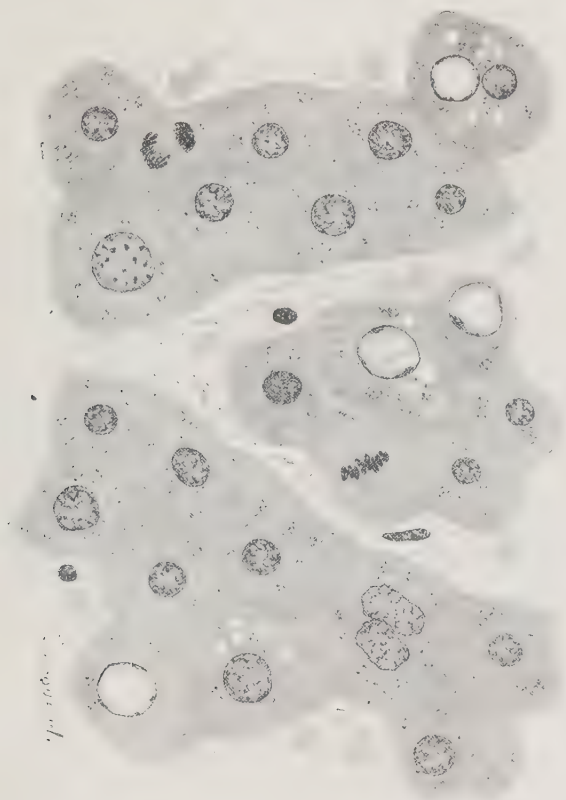


FIG. 3. — Ictère grave infectieux. Quelques travées hépatiques : Cellules en hyperplasie protoplasmique. Hypertrophie nucléaire. Cellules en mitose. Cellules en dégénérescence vacuolaire.

le noyau est en karyokinèse. Le nombre de ces cellules hépatiques en voie de division est considérable; sur une coupe de 14 millimètres carrés, nous avons pu compter plus de 35 figures de mitose indiscutables, à tous les stades de la division nucléaire. Ces éléments sont disséminés, au travers de tous les lobules, sans aucun groupement particulier.

A ces caractères déjà si spéciaux, et qui traduisent un processus d'hyperplasie irritative remarquable, s'ajoutent et s'opposent des alté-

rations cytologiques de certaines cellules du foie. Ces altérations consistent essentiellement en lésions de vacuolisation, portant soit simultanément, soit séparément, sur le cytoplasma et sur le noyau. Le protoplasme d'un assez grand nombre d'éléments est creusé de vacuoles plus ou moins volumineuses, arrondies, et ne donnant pas les réactions de la graisse. Pareillement, le noyau de certaines cellules est complètement vacuolisé : il est transformé en une vésicule réfringente, habituellement plus volumineuse que le noyau normal; cette vésicule est entourée très nettement par la membrane nucléaire, à la surface interne de laquelle les nucléoles sont tassées, encore reconnaissables presque toujours à leurs affinités tinctoriales. Ces lésions

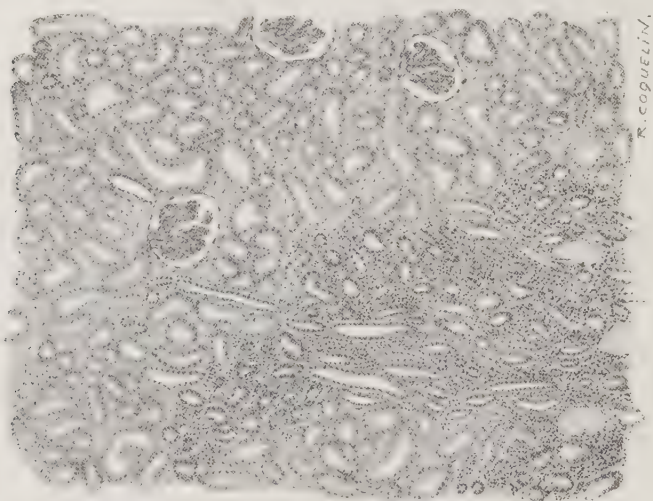


FIG. 4. — Ictère grave infectieux. Rein, confins de la corticale et de la médullaire. Corticale en intégrité. Médullaire avec infiltration diapédétique.

de vacuolisation cytoplasmique et nucléaire sont à peu près les seules que présentent les cellules hépatiques; on ne remarque, en particulier, aucune trace de surcharge ou de dégénérescence graisseuses; il n'existe pas de nécrose, granuleuse ou vitreuse, et les pycnoses sont tout à fait exceptionnelles.

Pas plus que les phénomènes d'hyperplasie cellulaire, les lésions dégénératives précédentes se sont systématisées; on les rencontre, disséminées au hasard, dans toute l'étendue des coupes du foie.

En résumé, l'étude histologique et cytologique du foie montre plusieurs faits bien spéciaux : tout d'abord, l'absence de dislocation trabéculaire, l'absence de toute réaction inflammatoire conjonctivo-vasculaire, l'absence de toute lésion des canalicules biliaires de calibre, l'absence de lésions de dégénérescence graisseuse et d'atrophie aiguë des cellules hépatiques. Quelques-unes de ces cellules seulement montrent des lésions de vacuolisation protoplasmique et nucléaire.

D'autre part, il existe un processus d'hyperplasie cellulaire extrêmement marqué et diffus, caractérisé par l'hypertrophie cytoplasmique et nucléaire, et surtout par la présence d'un très grand nombre de cellules en karyokinèse. La présence de cette réaction hyperplasique diffuse constitue un fait absolument inconnu, jusqu'ici, dans l'histoire anatomique des ictères graves.

2° *Voies biliaires extra-hépatiques.* — L'état histologique des grosses voies biliaires extra-hépatiques, montre que ces canaux, à l'exception de la vésicule biliaire, sont absolument normaux.

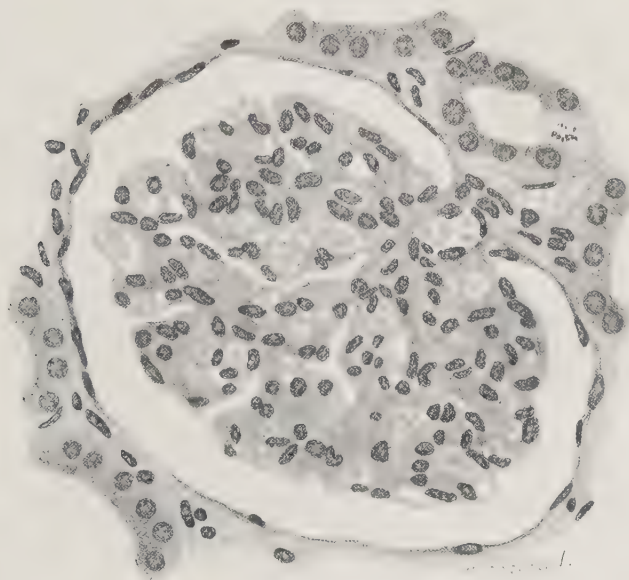


FIG. 3. — Ictère grave infectieux. Glomérule rénal en parfaite intégrité.
Un noyau tubulaire en mitose.

Les parois de la vésicule sont intactes, de dehors en dedans, jusqu'à la muqueuse. Celle-ci est rendue méconnaissable par une infiltration massive et profonde de pigments biliaires qui la pénètrent dans toute son épaisseur, par suite de la stagnation, dans la vésicule, d'une bile résiduelle extrêmement épaisse et adhérente. En certains points, cependant, la moindre densité de cette couche pigmentaire laisse apercevoir la structure de la muqueuse; son épithélium est desquamé, mais on ne voit aucune réaction inflammatoire; aucune trace de diapédèse, non plus que dans la sous-muqueuse.

Reins. — Macroscopiquement, les deux reins sont gros, de coloration rouge jaunâtre, fermes et résistants. Le droit pèse 175 grammes; le gauche, 180. Leur capsule s'enlève très facilement. A la coupe, la

substance corticale est d'aspect normal; la substance médullaire, par contre, est d'un rouge violacé et semble congestionnée.

L'examen microscopique confirme les données précédentes. A un faible grossissement, on remarque un contraste frappant entre la substance glomérulo-tubulaire, où ne s'observe aucune lésion, et la substance médullaire qui est le siège d'une congestion intense, avec infiltration leucocytaire intertubulaire.

A un fort grossissement, l'appareil glomérulo-tubulaire apparaît indemne. Les glomérules de Malpighi ont une structure complètement normale; le revêtement épithélial de la capsule de Bowmann est

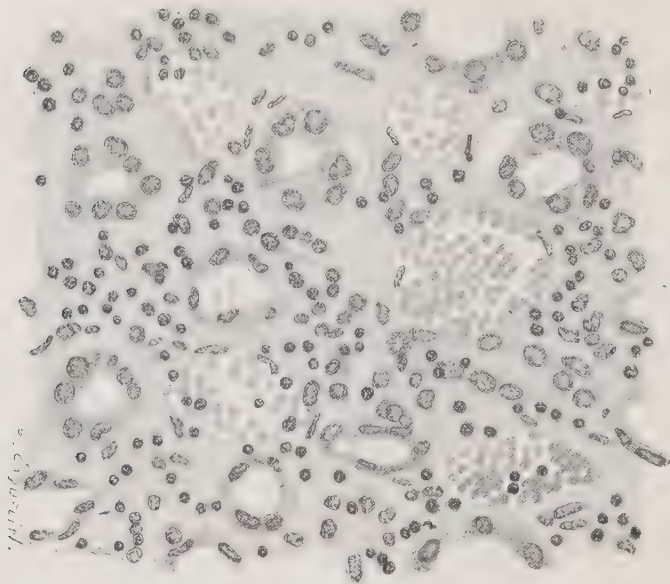


FIG. 6. — Ictère grave infectieux. Confins de la zone corticale et de la médullaire. Infiltration interstitielle.

presque partout demeuré intact; on ne note pas d'épaississement de l'assise conjonctivo-élastique. Les capillaires glomérulaires sont, de même, en parfait état de conservation; la lumière du glomérule est libre de tout élément.

Les tubes contournés n'offrent, non plus, aucune lésion apparente. Les altérations de cytolysse cadavérique sont à peine marquées, par suite sans doute de la conservation parfaite du cadavre à l'appareil frigorifique. Dans presque tous les tubes, le revêtement épithélial est en place; les noyaux sont parfaitement colorables; le cytoplasma, granuleux surtout dans la zone basale, présente encore, dans beaucoup de tubuli, sa bordure en brosse nettement reconnaissable. Dans la presque totalité de la zone corticale, les signes d'inflammation conjonctive font complètement défaut; les espaces intertubulaires ne montrent aucune infiltration.

Dans la zone médullaire, par contre, et aux confins des deux zones la réaction interstitielle devient très notable. Les capillaires intertubulaires sont distendus et bourrés d'éléments sanguins; les espaces conjonctifs sont infiltrés par des leucocytes très nombreux, lymphocytes pour la plupart.

Aux deux caractères histologiques précédents : intégrité parfaite de la zone glomérulo-tubulaire, congestion et infiltration de la zone médullaire, s'ajoute un dernier caractère, qui rapproche le type réactionnel de la cellule rénale, vis-à-vis de l'infection, de celui de la cellule hépatique : à savoir la présence dans l'épithélium des tubes contournés, de figures de karyokinèse typiques. Ces figures sont beaucoup moins nombreuses que celles observées dans le foie. Néanmoins, sur une coupe de 1 centimètre carré environ, nous avons pu compter quatre mitoses des plus nettes.

Parotides. — L'examen microscopique des glandes parotides dénote l'absence de grosses lésions des canaux excréteurs, dont les parois sont presque partout intactes. En certains points, cependant, on note une infiltration leucocytaire discrète autour de ces canaux. Les cellules des acini sont tuméfiées, troubles; leur noyau est parfaitement colorable; la lumière des tubes, très étroite, est encombrée de détritits albumineux.

En diverses régions s'observe une infiltration polynucléaire diffuse, surtout péri-vasculaire, et formant, en certains points, une ébauche de nodules inflammatoires.

Les autres organes examinés : rate, cœur, poumons, capsules surrénales, ne présentent aucune altération.

En résumé, chez un homme de vingt ans, d'une santé jusqu'alors parfaite, nous avons vu se développer un état morbide complexe, reproduisant de tout point le tableau classique de l'ictère grave. A l'ictère, d'une intensité vraiment exceptionnelle, s'ajoutaient des hémorragies à la fois cutanées et muqueuses, des symptômes cérébro-méningés très intenses, et de l'urémie sèche par azotémie. La mort survint sept jours après le début des accidents.

Les constatations bactériologiques faites pendant la vie et après la mort, de même que l'observation des lésions du foie et des voies biliaires, nous ont permis d'établir la pathogénie véritable de cet ictère grave.

Déjà le début brusque de la maladie, l'absence de toute intoxication préalable, la présence d'herpès labial, l'existence d'une réaction méningée intense, l'apparition, enfin, d'une parotidite double, plaident en faveur de l'origine infectieuse de l'ictère. Mais l'étude bactériologique a seule permis d'en affirmer

la réalité, et de préciser la nature de l'infection en cause. Troisensemencements du sang, pratiqués le cinquième, le sixième et le septième jour de la maladie, ont décelé l'existence d'une septicémie due à l'association du staphylocoque doré et d'un bacille d'espèce indéterminée.

Le staphylocoque a, de plus, été isolé en culture pure du suc parotidien, recueilli par ponction. Enfin, par la culture et l'examen direct de tous les viscères, en particulier du *foie et de la bile vésiculaire*, nous avons retrouvé à l'autopsie le même microorganisme. La bile vésiculaire renfermait, en outre, un bacille identique à celui isolé par l'hémoculture pendant la vie.

Le processus par lequel les microbes ont été conduits au foie et ont déterminé les lésions génératrices de l'ictère, ne saurait, dans le cas actuel, prêter à discussion. Non seulement l'existence de la septicémie a pu être révélée par l'hémoculture et par les résultats bactériologiques de l'autopsie, mais l'examen très minutieux des voies biliaires n'a permis de constater aucune trace d'inflammation du cholédoque, non plus que des canaux intra-hépatiques.

Les voies biliaires extra-hépatiques, explorées minutieusement sur tout leur parcours, étaient absolument libres et perméables, dépourvues de mucosités pouvant rappeler un bouchon muqueux. De même, et nous aurons à revenir longuement sur cette constatation, l'angiocholite canaliculaire faisait complètement défaut. Sur les coupes du foie, pratiquées en des régions très différentes, on ne trouvait que des canalicules absolument sains; leur lumière était partout perméable, largement ouverte; leurs parois présentaient une structure normale. Autour d'eux n'existait aucune lésion inflammatoire susceptible de déterminer une compression et d'empêcher le cours de la bile.

Ces constatations d'ordre anatomique viennent donc confirmer de tous points les constatations bactériologiques et démontrent qu'il s'agissait bien, chez notre malade, d'un ictère infectieux d'origine septicémique, dû à l'élimination descendante par le foie, des germes en circulation.

Dans le cas actuel, les microbes au cours de leur élimination avaient produit des lésions inappréciables des voies d'excrétion, et c'est le parenchyme hépatique lui-même qui, au même titre que les autres parenchyms de l'économie, le rein, les parotides, le système nerveux, avait eu à souffrir de leur action.

OBS. II. — *Ictère grave infectieux septicémique,
dû au streptocoque.*

(MM. QUÉNU et JOLTRAIN¹.)

L... (Maria), infirmière, âgée de vingt-six ans, entre à l'hôpital Cochin, pavillon Pasteur, le 13 octobre 1908, pour faiblesse générale, troubles digestifs et une jaunisse intense qui dure depuis cinq jours.

L'histoire de son affection est complexe. La malade en fait remonter le début à trois mois, époque à laquelle elle fut prise de troubles digestifs, caractérisés par de la lenteur des digestions, des douleurs au creux épigastrique survenant peu de temps après le repas, de l'anorexie, des nausées allant souvent jusqu'au vomissement.

Malgré la persistance de pertes rouges qui reparurent même à différentes reprises le mois dernier, la malade, mariée depuis quelques mois, se basant sur ces malaises et l'augmentation de volume des seins, se crut enceinte.

Le 1^{er} octobre, sans pouvoir nous donner de renseignements précis sur la nature exacte de ses pertes, elle est obligée de s'aliter, avec des douleurs abdominales généralisées, mais plus marquées à droite, et une céphalée très intense. Elle ne peut nous dire si elle eut alors de la température; mais se rappelle qu'elle avait fréquemment des vomissements bilieux malgré le régime lacté.

C'est le 11 octobre qu'elle a pour la première fois un grand frisson avec claquement de dents. La température monte alors à 40 degrés, et l'on s'aperçoit qu'elle devient jaune. Les jours suivants, elle a de nouveaux frissons, des vomissements incoercibles, son ictère augmente d'intensité. C'est dans ces conditions qu'elle entre à l'hôpital.

Dans ses antécédents héréditaires, on ne relève rien de particulier, et dans ses antécédents personnels on trouve une fièvre typhoïde ayant évolué normalement en 1900 et une rougeole bénigne l'année dernière.

Examen à l'entrée, 14 octobre. — Le premier symptôme qui attire l'attention dès qu'on l'aborde, c'est un ictère jaune d'or de la peau et des muqueuses. La malade n'a pas uriné, ce qui rend impossible cet examen; elle déclare d'ailleurs qu'on a été obligé de la sonder les deux jours précédents. Les matières fécales ne sont pas décolorées, les selles sont diarrhéiques, grises avec quelques glaires verdâtres. Il n'y a pas de signe d'intoxication biliaire, ni bradycardie, ni prurit.

L'état général n'est pas très bon, la malade est prostrée, se plaint de douleurs abdominales et de céphalée.

La température est à 37°2 le matin, à 36°4 le soir. Le pouls a 100 le matin et 104 le soir. La malade a des vomissements biliaires continus, ne peut rien prendre. On lui fait 500 grammes de sérum.

L'abdomen est un peu douloureux à la palpation, mais souple,

1. QUÉNU et JOLTRAIN. Etude clinique et anatomique de deux cas d'ictère grave (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*, 19 mars 1909).

sans contracture musculaire de défense en aucun endroit. Les douleurs sont plus marquées dans l'hypocondre droit au niveau de la région hépatique. *Le foie* paraît hypertrophié. La limite supérieure de matité est au niveau du 4^e espace, sa limite inférieure à deux travers de doigt au-dessous des fausses côtes. Le bord inférieur qu'on peut arriver à saisir paraît lisse. *La rate* est perceptible sur une étendue de trois travers de doigt.

Au niveau du *cœur*, on entend un bruit de galop manifeste, et à la pointe le premier temps paraît un peu soufflant. *Les membres inférieurs* sont le siège d'un léger œdème.

L'auscultation des poumons révèle seulement quelques râles disséminés dans la poitrine et sans grand caractère. L'examen des organes génitaux est pratiqué. On ne sent pas l'utérus par la palpation abdominale. Le toucher montre que le col n'est pas dilaté et l'utérus en rétroversion. La malade n'a plus de pertes.

15 octobre. — La malade n'ayant pas encore uriné, on pratique un sondage de la vessie et l'on retire 800 grammes d'une urine dense, haute en couleur, contenant de l'albumine en notable quantité (tube d'Esbach : 1 gramme). La réaction de Gmelin est positive ainsi que la réaction de Pettenkoffer.

L'état général est semblable à la veille, la malade a des vomissements bilieux constants; l'absorption même des liquides est rendue difficile. La température est à 36°3 le matin, le soir à 36°8, le pouls à 80 le matin, à 104 le soir. Il y a toujours un léger œdème des jambes, et l'analyse des urines ayant montré qu'il y avait une véritable rétention chlorurée, on cesse le sérum salé qu'on remplace par du sérum lactosé isotonique.

Du 16 au 22, le même état persiste avec aggravation des signes généraux. La courbe d'urines décèle une oligurie, variant entre 100 et 200 centimètres cubes. Les douleurs abdominales diminuent d'intensité, mais le facies s'altère. L'ictère est de plus en plus marqué, les paupières sont cernées, la langue sèche et rôtie, les dents fuligineuses, Le foie est volumineux et la rate perceptible sur une plus grande étendue.

Le cœur est hypertrophié, sa matité est augmentée dans le sens transversal, le bruit de galop est toujours aussi manifeste. La tension artérielle mesurée au sphigmomanomètre de Potain est à 19.

Enfin la malade se fatigue dès qu'on lui pose des questions ou qu'on la mobilise, et reste dans un état d'apathie et de somnolence. Elle n'a pas de troubles respiratoires. Les vomissements persistent et s'accompagnent de diarrhée faite de selles décolorées. La température reste aux environs de 37, en contradiction avec l'état général.

23 octobre. — La malade, qui a eu la veille des douleurs violentes dans la région parotidienne, se présente avec une fluxion des plus manifestes du côté droit. L'examen montre qu'il s'agit bien d'une parotide, et l'examen de la bouche et de l'orifice du canal de Sténon ne révèle rien de particulier.

24 octobre. — Des douleurs assez intenses se manifestent dans

l'oreille droite, et il s'écoule par l'orifice auditif externe du pus en abondance qu'un examen devait nous révéler de même nature que la septicémie. La température commence à monter à 37°6 et le pouls à 110 est faible, mou et irrégulier.

25 octobre. — La *parotide* du côté opposé est également prise et le facies de la malade prend alors l'aspect d'oreillons.

L'état général s'altère de plus en plus, les lèvres se recouvrent d'un enduit filigineux et brunâtre. Les troubles respiratoires se montrent avec des irrégularités qui prennent par instants le type de Cheynes-Stokes. La malade tombe bientôt dans le coma et meurt.

Voici les divers examens qui ont été pratiqués sur ce cas :

1° *Examen des urines* :

Les urines retirées par sondage de la vessie avaient une coloration brune, contenaient des pigments biliaires normaux et des traces d'urobiline. L'azote total fut évalué à 3 gr. 74 par litre, ce qui faisait 0,41 pour les 110 centimètres cubes retirés ce jour-là. Le rapport azoturique était presque normal $\left(\frac{\text{Azote urée}}{\text{Azote total}} = 81 \text{ p. } 100\right)$. Les urines furent analysées tous les jours par M. LANTENOIS, interne de pharmacie du service.

Ces analyses montrent qu'il y avait à la fois rétention chlorurée et azotée. Après centrifugation, on distinguait dans le culot de nombreuses cellules épithéliales, quelques rares cylindres hyalins et même granuleux et des leucocytes dégénérés.

2° *Examens hématologiques*. — Le sang recueilli par ponction de la veine se coagule normalement, et le caillot se rétracte incomplètement. Le sérum sanguin est jaune foncé et contient une forte proportion de bilirubine et des sels biliaires.

24 octobre.

Globules rouges.	3.060.000
Globules blancs.	34.000
Hémoglobine (Tallqvist)	80 0/0
Polynucléaires neutrophiles	92
Mononucléaires moyens et grands	5
Lymphocytes	2
Eosinophiles.	1
Mastzellen	0

Il n'y a ni hématies nucléées, ni formes de transition, ni myélocytes. C'est une polynucléose abondante.

Résistance globulaire. — Elle est recherchée le 20 mars avec le sang total et par le procédé H_1 des hématies déplasmatisées :

Sang total H_1	40
— H_2	34
Hématies déplasmatisées H_1	40
— H_2	36

Il y a une absence à peu près complète d'hématies granuleuses.

Le sérum ne possède aucun pouvoir hémolytique, ni vis-à-vis de ses propres hématies lavées ni de celles de deux autres malades. L'auto-agglutination des hématies est également négative. Tous ces faits montrent manifestement qu'il ne s'agit pas d'un ictère hémolytique.

Examen chimique du sérum, 24 octobre :

Δ = —	0,68
Urée =	3 gr. 29

Ce qui montre une azotémie marquée et confirme avec les analyses d'urines, la rétention azotée considérable.

Examen du liquide céphalo-rachidien. — La ponction lombaire donne issue à un liquide céphalo-rachidien hypertendu qui s'écoule en jet. Il est limpide, mais très jaune. La recherche des pigments biliaires par la réaction de Gmelin et celle de Grimbert est négative. Le liquide ne contient ni albumine, ni coagulum fibrineux. L'examen cytologique ne montre que de très rares éléments (lymphocytes).

ETUDE BACTÉRIOLOGIQUE :

1° *Ensemencements de sang.* — Deux ensemencements de sang ont été pratiqués le 20 et le 24 octobre. Ils sont tous deux restés négatifs ;

2° *Réaction de fixation.* — On a recherché si le sérum de la malade ne contenait pas une *sensibilisatrice spécifique* susceptible de fixer le complément hémolytique en présence de différentes cultures de streptocopes. Nous avons pu constater que cette réaction de fixation était positive avec le streptocoque retiré des urines et de la parotide et avec deux autres échantillons, tandis que quatre sérums témoins donnaient au contraire une hémolyse franche. Nous avons pu, d'autre part, constater que ce même sérum ne fixait pas avec une culture d'Eberth.

La présence d'une sensibilisatrice spécifique dans le sérum était en faveur d'une streptococcie, malgré les résultats négatifs de l'ensemencement du sang sans doute pratiqué trop tard ;

3° *Urines.* — Les urines recueillies aseptiquement contiennent, d'une part, du coli-bacille, et, d'autre part, de nombreuses chaînettes de streptocoques. On inocule dans le péritoine d'un cobaye 2 centimètres cubes d'urine, et il meurt rapidement avec péritonite purulente ;

4° *Liquide parotidien.* — On retire aseptiquement quelques gouttes de pus de la parotide droite. La culture sur gélose et sur bouillon donne des cultures de streptocoques ;

5° *Liquide auriculaire.* — Le pus qui s'écoule de l'oreille contient de nombreux diplocoques ne prenant pas le Gram et des chaînettes de streptocoques ;

6° *Liquide céphalo-rachidien* aseptique, ne pousse ni sur gélose, ni sur bouillon.

Examen et cultures des viscères. — Des fragments du foie, de la rate, des parotides, des reins et des surrénales ont été prélevés dans la

profondeur des organes après cautérisation profonde de la périphérie et ensemençés sur bouillon.

De même pour le sang de la veine porte et de la veine cave et de la bile.

Tous les organes et liquides ensemençés, sauf les surrénales, fournissent au bout de vingt-quatre heures des cultures abondantes de streptocoques. Il pousse, en outre, dans quelques tubes du coli-bacille.

Enfin, l'examen bactériologique des coupes des viscères colorées au Gram montre la présence du streptocoque dans le foie, les parotides, le poumon et l'utérus.

Il ne paraît donc pas douteux qu'il se soit agi dans ce cas d'une *septicémie à streptocoques*.

AUTOPSIE. — L'autopsie fut pratiquée le lendemain de la mort.

Le foie a un aspect normal. La surface est lisse, régulière, jaunâtre. Il paraît augmenté de volume et pèse 1 kil. 850. Il se laisse facilement couper, et à la coupe sa consistance est normale; il n'existe pas de lésions macroscopiques. Les canaux biliaires ne sont pas dilatés; la vésicule est pleine d'une bile très épaisse brun noirâtre, poisseuse, formant à la muqueuse un revêtement continu et adhérent. On dissèque le pédicule hépatique, on découvre le cholédoque qu'on ouvre, et on y fait circuler de l'eau qui passe aisément dans l'intestin au niveau de l'ampoule de Vater et s'écoule par les canaux biliaires à la surface de la coupe, suivant qu'on dirige le courant vers le duodénum ou le foie. Il n'y a donc ni bouchon muqueux ni obstruction d'aucune sorte.

L'étude histologique du foie permet de faire les constatations suivantes: A un faible grossissement, on voit que le foie a conservé sa structure normale; les lobules sont nettement dessinés, l'*architecture est conservée*. On n'observe en aucun endroit de dislocation des travées hépatiques ni d'îlots de dégénérescence. Les lésions inflammatoires ne sont marquées qu'au niveau de l'espace porte, qui est infiltré de cellules rondes. La veine et l'artère ne paraissent pas très altérées. La zone sus-hépatique est normale.

A un fort grossissement, le premier fait qui attire l'attention, c'est l'infiltration leucocyte de l'espace porte. Les vaisseaux ont leurs parois intactes; l'infiltration se voit autour de tous les éléments de l'espace. Ce sont les canaux biliaires qui paraissent le plus touchés.

Souvent leur lumière se trouve oblitérée par un amas de cellules, l'épithélium par places a entièrement disparu, et les cellules qui le composent ont un protoplasma vacuolaire.

Les parois du canal biliaire sont le siège de l'infiltration leucocytaire la plus intense, et l'on peut même, autour de ces canaux, distinguer des figures de macrophagie et des lésions de sclérose jaune.

Le phénomène qui attire l'attention dans ces coupes, c'est la surcharge pigmentaire des éléments conjonctifs. Les cellules de Kupfer très visibles, sont en état de macrophagie pigmentaire, et ces lésions sont visibles dans toute l'étendue de la coupe.

Les *cellules hépatiques* sont relativement conservées. Cependant, celles qui avoisinent l'espace porte et surtout les canaux biliaires (voie d'excrétion microbienne pour MM. LEMIERRE et ABRAMI), sont le siège d'une dégénérescence granuleuse et vacuolaire. Le cytoplasma est creusé de vacuoles, et les noyaux normaux ou en caryolyse. D'autres cellules hépatiques montrent des noyaux volumineux, des figures d'hyperplasie nucléaire. On ne trouve pas cependant de karyokinèse. Les cellules hépatiques qui entourent la veine sus-hépatique ne sont pas lésées; beaucoup d'entre elles contiennent deux noyaux, mais ce fait n'est pas pathologique; elles ont un aspect clair très peu acido-ophile. Les lésions vont en diminuant depuis l'espace porte jusqu'à la veine sus-hépatique.

En résumé, c'est un type de foie infectieux en tout analogue à celui qui est réalisé par l'infection expérimentale chez l'animal¹. Les lésions prédominent au niveau de l'espace porte. Il y a angiocholite et péri-angiocholite. Enfin, il n'y a pas de dislocation des travées, et les cellules hépatiques, à part quelques-unes, dégénérées autour du canal biliaire, sont peu atteintes.

Reins. — Les reins sont gros. Le poids du rein droit est de 160 grammes, celui du rein gauche, de 180 grammes. Ils sont de coloration blanchâtre, de consistance ferme. La capsule s'enlève facilement. A la coupe, la zone corticale est par endroits légèrement atrophiée, la substance médullaire est rouge violacée. L'examen histologique montre que les glomérules sont relativement intacts. Le revêtement épithélial de la capsule de Bowmann est presque partout demeuré intact, il y a cependant un ou deux endroits où elle apparaît hypertrophiée. Les capillaires sont en bon état, et leur lumière libre d'éléments.

Les tubuli contorti sont très atteints. Non seulement la bordure en brosse a presque partout disparu, mais le revêtement épithélial est très altéré. On ne retrouve plus la structure normale des cellules de Heidenhain, un grand nombre a l'aspect granuleux. Les anses de Henle sont également altérées, l'épithélium est en partie desquamé, oblitérant la lumière des tubes. Le protoplasma paraît chargé de matières protéiques, le noyau est tantôt central, tantôt repoussé vers la lumière du canal. L'accumulation de débris granuleux provenant de ces épithéliums en déhiscence forme dans la branche grêle des anses de Henle de véritables blocs, encombrant les voies d'excrétion; ce sont les cylindres.

Enfin, il y a de nombreuses hémorragies interstitielles et tubulaires disséminées par ilots, et, par places, des petits nodules inflammatoires infectieux.

En résumé, reins infectieux dégénérés et hémorragiques.

Parotides. — Des fragments de parotide ont été prélevés. A la coupe, on voit sourdre du pus que des impressions nous montrèrent rempli de streptocoques.

1. N. FIESSINGER : Histogenèse des processus de sclérose hépatique. Thèse Paris, 1908.

L'examen microscopique, à côté de quelques endroits où les acini ont conservé leur aspect normal, décèle des altérations profondes. L'épithélium des canaux excréteurs est desquamé et la lumière est pleine de globules de pus. Tout autour, il y a une infiltration leucocytaire, et, dans le parenchyme glandulaire, de nombreux nodules inflammatoires avec infiltration polynucléaire diffuse; par places même, ce sont de véritables muco-abcès.

Les autres organes examinés ne présentent pas d'altérations notables.

Cette observation peut ainsi se résumer :

Une jeune femme de vingt-six ans, sans aucun antécédent, est prise de troubles digestifs avec vomissements répétés, fièvre et frissons et rentre à l'hôpital avec un ictère intense. La température, pendant toute la durée de l'affection, reste au-dessous de la normale et le pouls est rapide, en dissociation avec la température. Des phénomènes urémiques se montrent bientôt, avec azotémie. Dans les derniers jours de la vie une parotidite double suppurée et une otite moyenne droite se déclarent. On trouve dans les deux pus du streptocoque en abondance. Le sérum de la malade donne une réaction de fixation positive avec divers échantillons de streptocoques.

Si l'ensemencement du sang, pratiqué sans doute trop tardivement, est resté négatif, la preuve de la septicémie a été faite par la présence du streptocoque dans les urines pendant la vie, dans le sang de la veine cave et de la veine porte, dans la bile et les différents viscères après la mort.

OBS. III. — *Pneumonie. — Ictère grave avec rétention et perméabilité des voies biliaires. — Cholécyélite suppurée à pneumocoques. — Myélémie. — Mort avec anurie et azotémie.*

(QUÉNU et JOLTRAIN¹.)

C... (Marcel), âgé de trente-cinq ans, exerçant la profession de charretier, entre à l'hôpital Cochin, salle Boyer, n° 16, le 29 octobre 1908, pour de la courbature généralisée et des douleurs lombaires consécutives à une chute faite deux jours auparavant.

C'est le lundi 26 octobre, à 5 heures du soir, qu'il est renversé de son siège et projeté à deux mètres sur le côté droit. On le ramène à son domicile, ne ressentant, dit-il, que des douleurs vagues et sans localisation précise. Il aurait eu le soir même des frissons et de la fièvre. Il reste couché le 27 et, le 28, remarque qu'il devient jaune et se

1. QUÉNU et JOLTRAIN : *Loc. cit.*

rappelle avoir eu des urines très foncées. Il peut se lever le lendemain, mais, comme il se sent très prostré et qu'il éprouve des douleurs généralisées dans l'abdomen, le thorax et surtout la région lombaire, il se décide à entrer à l'hôpital, où il se rend à pied d'ailleurs le 29 au soir. La température prise à son entrée marque 38°6.

Le premier symptôme qui frappe l'attention dès qu'on aborde le malade le lendemain matin, est un ictère très intense. Le corps tout entier est jaune orangé, et cette coloration est plus marquée encore au niveau des conjonctives et des muqueuses buccales et pharyngées.

Le malade, depuis la veille, n'a pu uriner, et c'est à peine si le sondage qu'on pratique immédiatement permet de retirer quelques rares gouttes d'une urine très foncée et présentant la réaction de Gmelin. Les selles sont décolorées. Il s'agit donc d'un ictère par rétention type.

L'état général est relativement conservé, le malade répond aux questions qu'on lui pose, et n'a jamais été malade avant cet accident. La température, à 38°6 la veille, est tombée au-dessous de la normale à 36; le pouls, régulier, bat à 80. L'abdomen est souple, le foie n'est pas augmenté de volume, il n'y a pas de météorisme ni de défense de la paroi, mais la palpation est douloureuse dans le flanc gauche, sans localisation précise de la douleur provoquée, et dans la région lombaire. La rate est perceptible sur une étendue de trois travers de doigt. Au niveau du poumon, à part une légère submatité à la base droite et quelques râles sibilants disséminés dans la poitrine, on ne trouve rien de particulier et pas trace de foyer pulmonaire. D'ailleurs, le malade ne tousse ni n'expectore.

31 octobre. — L'état du malade s'est peu modifié, la teinte ictérique a plutôt augmenté, les douleurs abdominales toujours violentes dont il se plaint sont calmées par la glace; les selles sont décolorées. L'ANURIE EST COMPLÈTE; le malade a des nausées fréquentes et deux vomissements. L'inappétence est complète et il se refuse même à boire. On lui pratique une injection de 200 grammes de sérum lactosé isotonique, et deux piqûres d'huile camphrée.

L'état général se maintient assez bon; la température reste au-dessous de la normale à 35°8. Le pouls, bien frappé, bat entre 70 et 80. La tension artérielle, mesurée au sphygmomanomètre de Potain, est à 18.

1^{er} novembre. — Dès qu'on approche le malade, l'attention est attirée par son état d'excitation cérébrale. Il répond avec volubilité aux questions qu'on lui pose; il a eu des rêves et des hallucinations toute la nuit, il prétend se rappeler qu'enfant il avait été soigné déjà pour une anurie qui avait duré dix-sept jours, mais il est impossible d'obtenir, à ce sujet, des détails précis.

Il ne souffle plus, présente un état d'euphorie remarquable, et cherche à se lever, se déclarant guéri.

Les vomissements se reproduisent à deux ou trois reprises, et c'est à peine s'il peut absorber 400 grammes de lait et 700 grammes d'eau lactosée. On lui continue les injections de sérum et d'huile camphrée.

On est au troisième jour d'une anurie toujours complète; un

nouveau sondage de la vessie ne retire pas une goutte d'urine. Une selle a eu lieu avec matières décolorées.

L'examen du malade ne relève aucun signe nouveau; la teinte jaune d'or de la peau augmente plutôt qu'elle ne diminue. La langue est normale et humide; l'abdomen reste souple et l'on ne provoque de douleur en aucun endroit; le foie a des dimensions normales, la rate est perceptible sur une étendue de quatre travers de doigt. Enfin, on note aux deux bases pulmonaires quelques râles crépitants et sous-crépitaux, traduisant la congestion et surtout marqués à droite, où la submatité est également plus manifeste.

Au niveau du cœur, qui, à la percussion, paraît un peu augmenté de volume, dans le sens transversal, on perçoit un *bruit de galop* manifeste. Il y a, en outre, un souffle, que ses caractères de superficialité et de tonalité différente, suivant les positions du malade, font ranger parmi les souffles extra-cardiaques. Il n'y a pas trace d'œdème au niveau des jambes. Le pouls reste à 70 et la tension artérielle est à 19.

2 novembre. — L'anurie persiste, bien que le malade absorbe 1.200 grammes d'eau lactosée; il a du subdélire et prononce des phrases sans suite. Il se plaint, par moments, d'une voix monotone, et paraît souffrir un peu quand on le palpe, bien que son abdomen reste souple. Dans la journée, au moment où on cherche à lui pratiquer une *ponction lombaire*, il est pris d'une première crise épileptiforme. Il se lève sur son lit, puis retombe brusquement avec des mouvements convulsifs dans les membres inférieurs, les bras et la face qui paraissent dominer à droite. Il n'y a ni morsure de la langue, ni cri poussé au début, ni écume à la bouche. Après la crise, il reste prostré avec, par instants, des hallucinations visuelles qui le font se redresser, les yeux fixes, puis retomber ensuite. Les signes restent les mêmes que la veille et on lui pratique une saignée de 300 grammes qui paraît le rendre plus calme.

Dans un effort, le malade rend un peu de sang par l'urètre, mais les circonstances dans lesquelles ce fait s'est produit, l'absence persistante d'urines dans la vessie le font considérer comme une urétrorragie simple.

La température descend le matin jusqu'à 34°8, ce qui est une hypothermie exceptionnelle au cours d'une infection. Le pouls, à 72, est encore régulier; au niveau du cœur, bruit de galop manifeste. La tension artérielle est à 22, paraissant donc augmenter progressivement, ce qui, d'ailleurs, est conforme aux examens pratiqués sur le sérum.

3 novembre. — On est au sixième jour d'anurie, malgré l'emploi de la théobromine et de l'eau lactosée dont le malade, d'ailleurs, prend une très petite quantité. Il a eu, dans la nuit, deux crises convulsives semblables aux attaques d'éclampsie et deux vomissements. Il ne répond plus aux questions qu'on lui pose et délire continuellement, mais d'une façon calme et tranquille.

L'examen du poumon montre un foyer de congestion pulmonaire à droite avec matité, exagération des vibrations, râles crépitants et respiration soufflante; mais le malade n'a aucune expectoration. Il y a un

léger degré de dyspnée (35 respirations par minute); la respiration, sans prendre le type de Cheyne-Stokes, est irrégulière.

La température est remontée brusquement à 38°5, le pouls bat à 120. L'abdomen est légèrement météorisé et, comme la région de la vésicule biliaire est un peu douloureuse, sans défense de la paroi cependant, se basant principalement sur les examens du sang qui accusaient une suppuration quelque part, M. QUÉNU conseilla d'ouvrir la vésicule.

L'opération est pratiquée à 2 heures de l'après-midi par M. Pierre DUVAL. L'anesthésie est faite à la cocaïne; après avoir fait une incision sur le bord externe du grand droit, on tombe immédiatement sur la vésicule qui, turgescence, vient se présenter d'elle-même aux lèvres de la plaie.

Elle paraît à peu près normale d'extérieur, et l'exploration sommaire de la cavité péritonéale et du foie ne révèle ni ascite, ni grosse lésion hépatique; on retire alors à l'aide d'une seringue de Pravaz un liquide de couleur gris jaunâtre, d'aspect purulent. Après suture de la vésicule à la peau, on plonge un drain dans l'orifice vésiculaire vers le cystique. Il s'écoule alors une grande quantité d'un liquide purulent se séparant en deux couches par le repos, une, inférieure, de pus épais et l'autre, supérieure, de liquide jaune verdâtre, dans lequel la réaction de Gmelin reste négative.

Quelques heures après l'opération, la température monte à 39°5, le pouls devient faible, mou, battant à 130, et bientôt incomptable. L'anurie est toujours complète. La respiration prend le type de Cheyne-Stokes. Deux nouvelles crises convulsives se montrent; la langue est sèche, rôtie, les pupilles rétrécies, en myosis bilatéral, et, malgré une nouvelle saignée, le malade tombe dans le coma à onze heures du soir et meurt dans la nuit.

Pendant les six jours que le malade est resté à l'hôpital, nous avons effectué différentes recherches de laboratoire destinées à établir la nature et la genèse des accidents observés.

EXAMENS HÉMATOLOGIQUES :

Le sang recueilli par ponction de la veine paraît normal. La coagulation se fait en dix à quinze minutes, la rétraction du caillot est très incomplète, comme dans les états phlegmasiques.

Le sérum est jaune orangé. Il contient en grande quantité des pigments biliaires décelables par les procédés de Gmelin et de Grimberty. La réaction de Pettenkofer est également positive, traduisant la présence dans le sérum de sels biliaires.

Une goutte de sang déposée entre lame et lamelle montre la présence de quelques hémato blastes en groupes d'où part un réticulum fibrineux abondant; les globules blancs sont très nombreux. Voici, d'ailleurs, la numération et l'équilibre leucocytaire des divers examens pratiqués.

30 octobre :

Globules rouges.	3.910.000
— blancs.	43.500
Hémoglobine (hémochromomètre Tallqvist). . .	85

Les hématies sont d'aspect normal; pas d'hypochromie, pas de poikilocytose ni d'anisocytose, pas de polychromatophilie, malgré le léger degré d'anémie.

Equilibre leucocytaire (Leishmann. Éosine orange. Bleu de toluidine).

Polynucléaires neutrophiles.	64
Mononucléaires (grands et moyens)	15
Lymphocytes	2
Éosinophiles.	1,5
Myélocytes :	5
dont myélocytes neutrophiles	3
— éosinophiles	1,5
— basophiles	0,5
Formes de transition	11
Mononucléaires à protoplasma homogène basophile	1
Mastzellen.	0,5
Enfin hématies nucléées	1,5

1^{er} novembre :

Globules rouges.	4.180.000
— blancs.	43.000
Hématoblastes.	rare
Hémoglobine (hémochromomètre Tallqvist).	90

Equilibre leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	75
Mononucléaires (moyens et grands)	5
Lymphocytes	2
Éosinophiles.	1,5
Mastzellen.	0
Myélocytes.	6
Formes de transition.	10
Mononucléaires à protoplasma homogène basophile	0,5
Hématies nucléées : 2 p. 100 leucocytes.	

2 novembre :

Globules rouges.	3.800.000
— blancs.	44.000
Hématoblastes.	rare
Hémoglobine (hémochromomètre Tallqvist) ¹	85

Equilibre leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	82
Mononucléaires	83
Lymphocytes.	32
Mastzellen.	0

Eosinophiles	2
Myélocytes	3
Formes de transition	8
Hématies nucléées : 2 p. 100 leucocytes.	

3 novembre :

Globules rouges	3.630.000
— blancs	48.000
Hémoglobine (Tallqvist et Gowers)	80
Polynucléaires neutrophiles	67
Mononucléaires (moyens et grands)	10
Lymphocytes	1
Mastzellen	0
Éosinophiles	2
Myélocytes	4
Formes de transition	11
Mononucléaires à protoplasma homogène basophile	2
Hématies nucléées, 3 p. 100 leucocytes :	
1.340.	

Les examens de sang ont montré deux particularités des plus intéressantes dans ce cas. La présence d'une leucocytose de plus en plus abondante, de 13.500 à 48.000, et à prédominance marquée de polynucléose pouvait faire prévoir la localisation de l'infection généralisée en un point quelconque de l'organisme et la suppuration.

La présence constante, d'autre part, d'une réaction myéloïde caractérisée par les myélocytes, de nombreuses formes de transition et d'hématies nucléées, rarement constatée au cours des septicémies, montre que celles-ci peuvent, en même temps que le foie et les voies biliaires déterminant le tableau d'un ictère grave, impressionner les organes hématopoiétiques.

Résistance globulaire. — Elle a été recherchée avec le sang total et par le procédé des hématies déplasmatisées.

1^{er} novembre. Sang total :

H ₁	42
H ₂	36

Hématies déplasmatisées :

H ₁	42
H ₂	36

La recherche des hématies granuleuses, effectuée à l'aide des colorations vitales, a montré une absence à peu près complète de ces éléments. Le sérum de ce malade mis au contact de ses hématies et des hématies d'autres malades, n'avait sur elles aucune action hémolysante, et inversement. Il y avait bien une agglutination nette des hématies normales par son sérum, mais pas d'auto-agglutination.

Ces examens permettaient donc de conclure que cet ictère n'avait aucun des caractères des ictères hémolytiques, mais au contraire tous ceux qu'on est habitué à trouver dans les ictères par rétention.

L'analyse chimique du sérum de ce malade qui depuis son entrée à l'hôpital a présenté une anurie complète, montre une rétention azotée considérable, fait dont la valeur clinique et pronostique a bien été mise en lumière par M. WIDAL. L'examen suivi a montré l'accroissement progressif d'urée dans le sang, s'élevant même à des taux rarement atteints, et qui sont, quand on les constate, comme un arrêt de mort.

Sérum du 1^{er} novembre (4^e jour d'anurie)¹ :

$$\Delta = -0,73, \text{ au lieu de } -0,56.$$

$$\text{Urée} = 2 \text{ gr. } 08.$$

Sérum du 2 novembre (5^e jour d'anurie) :

$$\Delta = -0 \text{ gr. } 76.$$

$$\text{Urée } 3 \text{ gr. } 19.$$

Sérum du 3 novembre : (6^e jour d'anurie) :

$$\Delta = -0,80.$$

$$\text{Urée } 4,80.$$

Examen du liquide céphalo-rachidien. — Bien que le malade n'ait présenté aucun signe d'irritation méningée, à cause de sa céphalée très intense, on pratique une ponction lombaire.

Le liquide est légèrement jaunâtre, hypertendu, et l'examen cytologique ne montre la présence que de très rares éléments.

Etude bactériologique. — Deuxensemencements de sang ont été pratiqués chez ce malade, l'un le lendemain de l'entrée, l'autre le 2 novembre, veille de la mort.

Le premier ensemencement de 20 centimètres cubes de sang pris dans la veine dans 250 centimètres cubes d'eau peptonée n'a pas donné de résultat. Le deuxième, effectué dans les mêmes conditions, a montré au bout de vingt-quatre heures une culture d'un diplocoque, encapsulé, prenant le Gram et que l'inoculation à la souris démontrait qu'il s'agissait bien de pneumocoque.

Examen du pus retiré de la vésicule biliaire. — A l'examen direct des lames, on aperçoit de nombreux diplocoques; les ensemencements et l'inoculation du pus à la souris démontraient qu'il s'agissait bien de pneumocoques et que celui-ci se trouvait dans le pus à l'état de pureté. Le liquide purulent retiré de la vésicule se sépare en deux couches par la centrifugation, et la supérieure est de coloration verdâtre. La réaction de Gmelin est négative. Cette angiocholécystite suppurée à pneumocoques est un des points les plus

1. Ces analyses ont été pratiquée par M. BERNIER.

intéressants de cette histoire clinique, comme localisation sur les voies biliaires, d'une pneumococcémie qui a surtout porté ses coups sur le foie.

AUTOPSIE. — L'autopsie du malade fut pratiquée le lendemain de la mort, et c'est dans l'étude histologique des lésions que se trouvent les constatations les plus intéressantes.

Foie et voies biliaires. — Après ouverture de l'abdomen, on enlève en masse le duodénum, le foie, le pancréas et les voies biliaires.

Le foie, loin d'être atrophié comme pouvait faire prévoir l'ictère grave, est augmenté de volume. Il pèse 2 kil. 150. La surface est lisse et régulière, la coloration jaunâtre, la consistance molle et, macroscopiquement, c'est un type de foie infectieux.

Pour se rendre compte de l'état des voies biliaires, on dissèque le canal cholédoque, le cystique et l'hépatique, et l'on ouvre le duodénum pour découvrir l'ampoule de Vater. On pratique ensuite une bouche dans le canal cholédoque et l'on introduit doucement l'extrémité d'une pipette à boule. L'eau s'écoule lentement par l'ampoule de Vater, montrant la perméabilité parfaite du canal. Du côté opposé, vers les branches du canal hépatique, le même phénomène se produit et l'eau s'écoule très claire au niveau des canaux biliaires visibles sur une section du foie.

La vésicule biliaire affaissée, qui s'est entièrement vidée du pus qu'elle contenait par la bouche cutanée, présente une muqueuse pâle, grisâtre, recouverte d'un enduit purulent et dépourvue de bile proprement dite.

Ces constatations prouvent qu'il ne s'agit dans ce cas ni de bouchon muqueux, ni d'arrêt dans les voies extra-hépatiques.

L'étude histologique du foie permet de faire les constatations suivantes :

Les cellules hépatiques recueillies sur les *frottis* de foie sont altérées, mais à un degré moindre qu'on ne pouvait le supposer.

Beaucoup sont d'un volume considérable et quelques-unes présentent une hypertrophie nucléaire manifeste. On aperçoit aussi quelques noyaux vacuolisés.

Coupes (fixation au formol et au Dominici). — A un faible grossissement, on constate des lésions plus avancées que dans le cas précédent. Il y a une véritable *dislocation des travées hépatiques*. L'espace porte est le siège d'une infiltration leucocytaire considérable, il y a de l'angiocholite et de la dislocation des petits canalicules, mais les canaux biliaires restent perméables; il n'y a pas de pigments dans les interstices cellulaires. Au niveau de la zone sus-hépatique, on ne constate d'autres lésions qu'une légère congestion.

A un fort *grossissement*, on voit plus nettement encore la dislocation des travées, telle qu'elle a été décrite par HANOT. L'espace porte est, en effet, le siège d'une inflammation phlegmasique que caractérisent, suivant la règle, la présence de nombreux polynucléaires dans les interstices conjonctifs, la présence de cellules lymphatiques, l'hyper-

trophie des cellules fixes appartenant en propre au tissu conjonctif de l'espace porte et formant la gangue intermédiaire aux veines, artères et canaux. Les canalicules biliaires sont perméables, mais leurs cellules sont hypertrophiées, et quelques leucocytes polynucléaires émigrent dans leur lumière. Il y a donc *angio* et *périangiocholite*.

Le *parenchyme* hépatique est aussi le siège de lésions phlegmasiques, il y a un œdème intercellulaire accentué; on aperçoit entre les cellules hépatiques des cellules de Kupfer desquamées en assez grand nombre mais sans réaction macrophagique; on trouve à ce niveau quelques débris granuleux qui ressemblent à des débris de globules rouges.

Il y a une dégénérescence granuleuse de toutes les cellules hépatiques, évolution adipeuse d'un grand nombre d'entre elles et vacuolisation de certains noyaux dont quelques-uns sont en picnose. Il y a, en outre, une légère dégénérescence pigmentaire des cellules centrolobulaires. Enfin, par places, on peut voir des *figures d'hyperplasie nucléaire* et de division mitotique, comme dans le cas de MM. WIDAL et ABRAMI, avec *quelques rares mais indiscutables figures de karyokinèse*.

Reins. — Macroscopiquement les deux reins sont assez gros, de consistance ferme, de coloration jaunâtre. Le rein droit pèse 160 grammes; le gauche, 175. A la coupe, la substance corticale est d'aspect normal, seulement un peu amincie par places; la substance médullaire est rouge, paraît légèrement congestionnée.

L'examen des coupes montre avant tout une intégrité parfaite des glomérules de Malpighi. Ceux-ci ont une structure normale, la capsule de Bowman est intacte; il n'y a pas d'infiltration leucocytaire à ce niveau, l'épithélium de la capsule n'est pas altéré et les capillaires glomérulaires sont conservés.

Les tubes contournés ne sont pas tous intacts, mais il est difficile de faire la part entre les lésions véritables et les altérations cadavériques. Le revêtement épithélial, et même la bordure en brosse, sont encore reconnaissables dans un grand nombre, mais ont disparu dans quelques-uns. Les cellules sont granuleuses, les noyaux intacts. Dans la zone médullaire, les capillaires sont distendus. Il n'y avait pas de figures de karyokinèse.

En résumé, ce qui domine surtout dans l'étude des reins, c'est leur *intégrité* avec un tableau clinique d'anurie pendant six jours.

Capsules surrénales. — Les capsules surrénales sont à peu près normales, pesant 7 et 8 grammes.

Il est cependant intéressant de noter dans ce cas que malgré la présence d'une hypertension variant entre 19 et 22, *on trouve de l'hypoplasie de la zone médullaire*. Quelques cellules sont vasculaires, il y a une forte congestion sur plusieurs points de la coupe et quelques nodules inflammatoires.

Poumons. — Après ouverture du thorax, on tombe sur des adhérences pleurales fibrineuses paraissant récentes et plus marquées à droite. Les deux feuillets de la plèvre interlobaire sont agglutinés par un exsudat fibrineux. Il n'y a pas d'épanchement. Le poumon gauche paraît normal; le droit, au contraire, est distendu et son lobe inférieur

forme une masse homogène. A la coupe, le parenchyme est nettement hépatisé; on se trouve en présence d'un bloc pneumonique, sur le fond rouge se détachent quelques plaques noires d'antracose, un fragment détaché tombe au fond de l'eau. Un liquide rougeâtre se détache au raclage et un examen immédiat des frottis montre une grande quantité de pneumocoques encapsulés à l'état de pureté.

L'examen histologique ne fait que confirmer ces données, et il s'agit d'un foyer qui paraît assez récent de pneumonie de la base droite.

Rate. — La rate est grosse, pesant 300 grammes, fortement congestionnée, molle à la coupe.

Les frottis de rate (fixation au Dominici et coloration au Leishmann et à l'éosine orange, bleu de toluidine) montrent des hématies nucléées et quelques myélocytes, surtout éosinophiles, ce qui indique une réaction myéloïde des plus nettes et en rapport avec l'état du sang pendant la vie.

Les coupes de l'organe confirment ces données. C'est un type de rate infectieuse avec réaction myéloïde. Ce qui attire l'attention à la première lecture, c'est l'espacement des *corpuscules de Malpighi* : certains sont hypertrophiés, par épaissement du réticulum et multiplication des cellules lymphatiques; d'autres, au contraire, sont atrophiés par suite de l'émigration, hors du corpuscule malpighien, des cellules lymphatiques. Celles-ci vont essaimer dans les mailles de la pulpe pour y subir des évolutions différentes.

La pulpe présente une réaction essentiellement caractérisée par l'hypertrophie et la multiplication considérable des macrophages des cordons de Billroth. Ceux-ci apparaissent sous forme d'éléments arrondis, à protoplasmas acidophiles et remplissent le cordon de Billroth, élargi de ce fait. Malgré cette multiplication considérable des macrophages, la phagocytose est relativement faible. En ce qui concerne les cellules lymphatiques de la pulpe, elles sont en grand nombre et subissent une réaction myéloïde.

En résumé, congestion intense, réaction myéloïde, réaction macrophagique considérable avec phagocytose peu marquée.

Les autres organes examinés, dont le pancréas, le corps thyroïde, le cerveau, ne paraissent présenter aucune lésion.

Voici comment peut se résumer cette seconde observation. Un homme de trente-cinq ans, charretier, suspect d'éthylisme, qui, à la suite d'un traumatisme, ressent de violentes douleurs lombodorsales et entre à l'hôpital avec un ictère d'une intensité encore plus remarquable que dans le cas précédent. La décoloration des matières fécales est complète, donnant ainsi l'aspect d'un ictère par rétention. C'est seulement la veille de la mort que l'on constate à la base du poumon droit un foyer pneumonique. Pendant les six jours que le malade reste à l'hôpital, il y a anurie complète. On ne peut retirer une goutte d'urine par son-

dage de la vessie. La température reste au-dessous de la normale et tombe jusqu'à 34°8. C'est pendant cette période qu'un commencement du sang révèle la pneumococcémie.

L'état général n'est pas immédiatement alarmant, malgré l'anurie qui persiste. Le malade se plaint de douleurs dans l'abdomen sans localisations précises. La palpation méthodique ne révèle qu'une très légère douleur au niveau du point cystique, sans défense de la paroi ni météorisme. Jointe à la présence de l'ictère intense et à la formule leucocytaire, elle nous a fait penser à la cholécystite. L'opération est pratiquée par M. Pierre Duval, qui retire de la vésicule un pus jaune verdâtre bien lié, dans lequel on trouve le pneumocoque à l'état pur, fait qui vient à l'appui de la théorie soutenue par MM. LEMIERRE et ABRAMI de l'origine hématogène de l'infection des voies biliaires.

L'état général commence à s'altérer, le malade a du délire et des vomissements continuels, et la mort survient après une ou deux crises convulsives.

En résumé, l'affection apparue chez deux sujets jeunes, sans passé hépatique, a évolué avec tous les caractères de l'ictère grave; à la jaunisse intense et accompagnée de décoloration des matières fécales s'ajoutait un état général très grave. L'insuffisance rénale était absolue; l'oligurie, très prononcée dans un cas, l'anurie, complète dans l'autre, s'accompagnaient de signes manifestes d'urémie avec azotémie; l'analyse chimique du sérum sanguin montra chez l'un et l'autre malade une augmentation considérable du taux de l'urée. Ce symptôme, dont la fâcheuse signification pronostique a été établie par MM. WIDAL et JAVAL, devait faire prévoir la terminaison fatale de l'affection chez nos malades. La mort est, en effet, survenue chez l'un quinze jours, chez l'autre huit jours après l'apparition de l'ictère.

Les constatations bactériologiques effectuées pendant la vie et après la mort ont montré qu'il s'agissait d'infections septicémiques et que les *lésions hépatiques étaient la conséquence non d'une angiocholite ascendante, mais de l'infection hématogène descendante. Le streptocoque dans un cas, le pneumocoque dans l'autre étaient les germes responsables de la septicémie.* (QUÉNU et JOLTRAIN.)

Enfin, tout récemment, nous avons pu, avec MM. WIDAL, A. LEMIERRE et M.-L. KINDBERG, étudier très complètement un nouveau cas d'ictère infectieux grave, septicémique, dont

l'observation constitue, à plus d'un titre, un document fort précieux. L'histoire détaillée de ce cas sera prochainement publiée dans les *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*; nous en donnons seulement ici un résumé.

OBS. IV. — *Ictère grave hémolytique dû au bacille perfringens.*

Il s'agit d'une femme de vingt-trois ans, Lep..., admise à l'hôpital Cochin dans le service du Dr Jean-Louis Faure, le 26 août 1910, avec le diagnostic d'*infection puerpérale post abortum*. Depuis quelques jours, en effet, cette femme a des métrorragies abondantes; depuis l'avant-veille, des signes infectieux de haute gravité sont apparus: frissons violents, température élevée, prostration marquée. De plus, les téguments sont ictériques, et les urines, complètement supprimées.

Le lendemain, 27 août, l'état général empirant, la malade est transportée dans le service du professeur Widai. Elle offre, à ce moment, le tableau typique de l'ictère grave: ictère foncé, généralisé à tout le corps; état typho-adyynamique des plus prononcés; hémorragies utérines et intestinales; de plus, avec une température de 41 degrés, l'angidite périphérique est manifeste; l'anurie persiste.

A ces symptômes, qui trahissent déjà la septicémie, s'ajoutent: une décoloration très intense des téguments, qui, sous leur teinte ictérique, paraissent exsangues; des symptômes méningitiques: raideur de la nuque et signe de Kernig. L'explication de ces deux symptômes est fournie par l'examen du sang et par celui du liquide céphalo-rachidien. Le premier dénote une anémie globulaire intense, avec 2.270.000 globules rouges; le second montre l'existence d'une véritable méningite, à liquide louche, à formule polynucléaire abondante.

Enfin, la recherche de l'azotémie est franchement positive: il existe 2 gr. 3 d'urée par litre, dans le sérum sanguin, et 1 gr. 41 dans le liquide céphalo-rachidien.

Les recherches hématologiques et l'examen des urines vinrent révéler que cet ictère était en outre accompagné d'hémoglobinhémie: le sang veineux, recueilli par ponction au pli du coude, était franchement laqué, et la résistance globulaire, recherchée avec les hématies déplasmatisées, était tellement affaiblie que l'hémolyse était déjà intense à 9 p. 1000. D'autre part, le liquide céphalo-rachidien contenait, en outre de pigments biliaires, une notable quantité d'hémoglobine; et les quelques centimètres cubes d'urine, recueillis par sondage de la vessie, étaient rouge cerise, transparents, sans culot hématique. En un mot, il y avait hémoglobinhémie et hémoglobinurie.

Quelle était la nature de cet ictère grave hémolytique? L'ensemencement du sang et du liquide céphalo-rachidien, pendant la vie; la culture et l'examen des organes, prélevés quelques heures seulement après la mort; enfin, les résultats de l'expérimentation, nous ont permis d'élucider cette question de pathogénie et de reconstruire, en même temps, toutes les étapes de l'infection à laquelle cette femme succomba.

L'hémoculture et l'ensemencement du liquide céphalo-rachidien fournirent, en effet, — mais seulement en milieux anaérobies, — des colonies abondantes d'un bacille, isolé à l'état de pureté. Il existait, d'ailleurs, visible et abondant, sur les préparations cytologiques effectuées avec le liquide cérébro-spinal. Il s'agissait de *b. perfringens*.

Ce même microbe fut retrouvé à l'état de pureté sur les coupes de tous les organes enlevés après la mort : pancréas, reins, foie, corps thyroïde, ganglions, méninges cérébrale et médullaire, épendyme; l'utérus en était littéralement bourré; la muqueuse, atteinte d'endométrite fongueuse, était tapissée d'un enduit où fourmillait le microbe, les lacs sanguins en paraissaient injectés artificiellement.

Toutes ces constatations nous donnaient la preuve qu'il s'agissait bien encore là d'un ictère grave d'origine septicémique, dû au *b. perfringens*; elles nous permettaient de suivre l'infection, depuis l'utérus où elle avait commencé, jusqu'au sang qui l'avait charrié dans tous les organes, en particulier dans le foie, les reins, les centres nerveux.

Une étude bactériologique plus complète nous a fourni, en outre, la raison du processus hémolytique qui, chez notre malade, était associé à l'ictère. Le *b. perfringens* isolé de l'organisme de cette femme se montra doué, en effet, de propriétés hémolysantes extrêmement actives. *In vitro*, le mélange d'une petite quantité de culture totale de ce microbe à des hématies humaines, en milieu isotonique, en détermine en quelques heures la dissolution complète. *In vivo*, l'injection de culture reproduit le même phénomène : après inoculation intraveineuse de 2 centimètres cubes de culture, les lapins succombent, avec une hémoglobinhémie et une hémoglobinurie très intenses.

En résumé, nous avons assisté chez cette malade à l'évolution d'un ictère grave mortel, accompagné d'hémoglobinhémie, d'hémoglobinurie, d'azotémie. L'affection était sous la dépendance d'une septicémie à *b. perfringens*; de l'utérus, dans lequel ce microbe avait pullulé à la suite d'un avortement, l'infection avait envahi le sang, où nous pûmes la déceler par l'hémoculture anaérobie, et où elle avait déterminé la dissolution des hématies (hémoglobinhémie et hémoglobinurie); puis la plupart des viscères avaient été ensemencés par voie vasculaire, en particulier le foie (ictère), les reins (anurie et azotémie), les méninges et les centres nerveux (méningite).

La série des observations précédentes nous paraît suffisamment démonstrative : elle peut servir, croyons-nous, à fixer définitivement sur la nature exacte et la pathogénie des ictères graves infectieux, en même temps qu'elle précise la signification

de certains symptômes communément notés dans ces états morbides.

Comme nous l'avons établi avec notre maître, le professeur WIDAL, il ne saurait être question d'interpréter de tels syndromes comme des infections hépato-biliaires, d'origine ascendante. Ce sont essentiellement des septicémies, à localisations multiples, mais prédominantes sur le foie et sur le rein. La culture massive du sang, dans tous les cas que nous avons relatés, a permis d'isoler de la circulation générale les germes qui, lors de l'autopsie, furent retrouvés dans le foie, les voies biliaires et le reste des viscères : *staphylocoque doré*, dans notre première observation ; *streptocoque* et *pneumocoque*, dans celles de MM. QUÉNU et JOLTRAIN ; *bacillus perfringens*, dans celle que nous avons étudiée avec MM. WIDAL, A. LEMIERRE et M.-L. KINDBERG. Cette dernière est, à ce point de vue, particulièrement instructive, puisqu'elle nous a permis de reconstituer les différentes étapes de l'infection générale, et de démontrer, pièces en mains, l'atteinte secondaire et par voie descendante de la glande hépatique et des reins.

L'expression « ictère grave » mérite, incontestablement, de prévaloir au point de vue clinique ; elle traduit, en effet, les deux caractères les plus saillants de ces infections : la présence de l'ictère et l'extrême gravité du pronostic. Mais, au point de vue pathogénique, cette dénomination a le tort de laisser dans l'ombre plusieurs autres éléments, au moins aussi importants que l'ictère : à savoir, surtout, la septicémie et l'azotémie.

La *septicémie* est constante dans les ictères graves infectieux ; c'est elle, le processus initial et fondamental : les symptômes hépatiques ne font qu'en traduire la localisation sur le foie. C'est d'elle que relèvent, en majeure partie, les altérations si marquées de l'état général, l'aspect typhoïde, l'allure hautement infectieuse ; c'est à elle, également, que sont dues ces autres altérations viscérales, considérées à tort comme des « complications de l'ictère grave », et qui ne sont que des déterminations de la même bactériémie : la parotidite (obs. I et II), la méningite (obs. I et IV), la pneumonie (obs. III), la cholestyite suppurée (obs. III), enfin et surtout la néphrite, constamment observée. En sorte que, pathogéniquement parlant, l'ictère grave infectieux est avant tout une *septicémie avec ictère*.

Mais il n'est pas que cela. La plupart des ictères infectieux,

même les plus bénins, sont eux aussi, comme nous le verrons, des septicémies avec ictère. Dans certains d'entre eux (ictères bénins à forme typhoïde), l'altération de l'état général et l'intensité de l'infection sanguine peuvent être aussi accusées que dans l'ictère grave; et cependant ils restent « bénins », et se terminent par la guérison. De tout temps, on a tenté d'expliquer cette différence d'évolution par la différence des lésions hépatiques, et l'on a vu dans l'atrophie aiguë et diffuse du foie la cause de la terminaison fatale des ictères graves.

Sans doute, les altérations cellulaires du foie sont parfois poussées, dans ces affections, jusqu'à une limite incompatible avec l'existence. Mais nous avons fait voir, avec M. WIDAL, que là n'était pas la raison suffisante de la gravité de l'ictère. Chez le malade dont nous avons rapporté l'observation (obs. I), les lésions hépatiques étaient pour ainsi dire absentes, et il existait un contraste frappant entre cette intégrité presque absolue du foie et l'intensité exceptionnelle de l'ictère observé pendant la vie. Cette même dissociation se retrouve, bien qu'à un moindre degré, chez les deux malades de MM. QUÉNU et JOLTRAIN; elle existait aussi chez la malade de notre observation IV.

Au contraire, il y avait, dans tous ces cas, un phénomène dont la netteté, la constance et l'intensité rendent suffisamment compte de l'évolution fatale de l'ictère grave : l'*azotémie*. Depuis longtemps déjà, les travaux de BOUCHARD ont mis en lumière le rôle qui revient à « l'insuffisance rénale » dans la pathogénie des accidents de l'ictère grave. Avec M. WIDAL, nous avons montré quelle était la vraie signification de cette « insuffisance », et le moyen exact de l'apprécier. Ce n'est ni la diminution de la diurèse hydrique, ni l'abondance de l'albuminurie, ni la surcharge des urines en matières extractives, ni l'hypoazoturie, ni l'hypotoxicité urinaire qui caractérisent, comme il est classique de le dire, l'insuffisance rénale de l'ictère grave. Ces symptômes peuvent se retrouver, avec la même netteté, au cours des ictères infectieux bénins. Le signe rénal propre à l'ictère grave, c'est la rétention urémique dans le sang, l'*azotémie*.

On sait, depuis les travaux de WIDAL et JAVAL, sur l'urémie sèche des brightiques, la signification pronostique qui s'attache à la constatation de cette azotémie. Or, chez tous les malades atteints d'ictère grave dont nous venons de rapporter les observations, ce symptôme existait; chez certains d'entre eux, même,

la rétention uréique s'élevait à un taux qu'elle atteint rarement au cours des néphrites vulgaires. Chez notre premier malade : 5 gr. 09 d'urée par litre dans le sérum sanguin, et 7 gr. 64 dans le liquide céphalo-rachidien ; chez ceux de MM. QUÉNU et JOLTRAIN : 3 gr. 29 et 4 gr. 80 dans le sang ; chez notre dernier : 2 gr. 3 dans le sérum et 1 gr. 41 dans le liquide céphalo-rachidien.

Voilà le symptôme qui, à notre avis, rend compte de l'exceptionnelle gravité des ictères graves infectieux, parce qu'à elle seule l'azotémie, parvenue à ces limites, conduit fatalement à la mort. La constance et l'intensité de cette « urémie sèche », comparée à l'intégrité relative du foie, dans les cas d'ictères graves que nous avons étudiés, nous incite à voir dans ce symptôme la cause principale de l'évolution mortelle de ces infections.

Nous pensons qu'il y a là un élément de pronostic de premier ordre, dont le clinicien a désormais le devoir de s'enquérir, en présence de tout ictère infectieux. Ce que l'on sait déjà de la signification de l'azotémie au cours des néphrites les plus diverses, suffit à faire admettre que ce symptôme ne se retrouve pas dans les ictères en apparence les plus graves, qui se terminent par la guérison. Et c'est peut-être la seule différence qui sépare ces ictères « pseudo-graves » des ictères graves, fatalement mortels.

Quoi qu'il en soit, nous sommes en mesure de compléter maintenant la définition pathogénique proposée plus haut, et de considérer les ictères infectieux graves comme des *septicémies avec ictère et azotémie*, ces deux symptômes révélant l'atteinte, par voie descendante, du foie et du rein.

II. — Ictères infectieux secondaires.

Si, dans les ictères graves infectieux primitifs, les lésions hépato-biliaires génératrices de l'ictère sont sous la dépendance de l'infection sanguine, il y a tout lieu d'admettre qu'il en est de même pour les ictères secondaires à une maladie septicémique antérieure. Lorsqu'on voit l'ictère survenir, à titre de complication, au cours d'une infection générale, il est arbitraire de le rapporter à une nouvelle infection, d'origine intestinale, ascendante ; il est au contraire logique, étant données nos connaissances sur l'élimination des microbes par le foie, de l'attribuer à une

localisation sur cet organe de l'infection originelle. Nul ne pense à invoquer l'infection ascendante secondaire, pour expliquer les néphrites de la fièvre typhoïde ou de la pneumonie; on ne saurait, à notre avis, l'invoquer davantage pour expliquer l'ictère de ces maladies.

Les progrès de la technique bactériologique ont permis de vérifier, dans un grand nombre de cas, l'origine descendante de ces ictères secondaires, et notamment de ceux qui surviennent au cours de la pneumonie, de la fièvre typhoïde, de l'infection puerpérale, de la gonococcie généralisée. Nous allons exposer en détail les résultats de ces recherches.

I. — L'ICTÈRE INFECTIEUX DE LA PNEUMONIE.

Parmi les ictères secondaires, celui de la pneumonie est un des plus fréquemment observés.

On sait combien sa pathogénie a été de tout temps discutée. BOUILLAUD l'attribuait à une inflammation propagée du poumon au foie; DRASCHE, IACCOUD, MURCHISON, y voyaient un symptôme de congestion hépatique; WICKHAM LEGG, BÉHIER, LÉPINE, GERMAIN SÉE, ont incriminé des lésions des voies biliaires, petites ou grosses.

GILBERT et GRENET¹, sans méconnaître le rôle possible des altérations des cellules hépatiques, attribuent surtout l'ictère des pneumoniques à l'infection ascendante des canaux biliaires par les germes venus directement de l'intestin, et particulièrement par le colibacille.

BANTI² a invoqué l'action hémolytique des toxines pneumoniques; JEAN TROISIER³ a, tout récemment, cherché l'origine de cet ictère dans la résorption massive des hématies extravasées dans le bloc pneumonique et détruites *in situ*.

Il est possible que ces multiples théories renferment, pour des cas exceptionnels, une part de vérité. Mais dans la grande majorité des cas, la pathogénie de l'ictère des pneumoniques est, à notre avis, toute différente, et beaucoup plus simple. Nous

1. GILBERT et GRENET : Pathogénie de l'ictère dans la pneumonie (*Bulletin de la Société de Biologie*, 1898, et *Archives générales de médecine*, février 1899).

GRENET : Le foie pneumonique. Thèse, Paris, 1899.

2. BANTI : *Centralblatt für Bakteriologie*, vol. XX.

3. J. TROISIER : Ictère et urobilinhémie hémolytiques au cours de la pneumonie (*Bulletin de la Société de Biologie*, 3 juillet 1909, p. 46).

pensons avoir montré, avec LEMIERRE¹, que ce symptôme résulte de la localisation du pneumocoque sur le foie.

Il y a longtemps déjà, BRISLOW, JULES SIMON, MONNERET, BERNHEIM avaient rattaché l'ictère des pneumoniques à une inflammation hépatique, se produisant sous l'influence de la même cause que la phlegmasie pulmonaire.

Nous pouvons aujourd'hui donner à cette formule une précision bactériologique, en disant : *l'ictère pneumonique relève d'une hépatite pneumococcique descendante*.

Les arguments que nous avons fait valoir avec LEMIERRE en faveur de cette pathogénie sont tirés de trois ordres de faits :

1° La constance de la bactériémie pneumococcique, au cours de la pneumonie ;

2° L'existence indiscutable de lésions hépatiques à pneumocoques ;

3° La double constatation, chez des pneumoniques ictériques, de la présence du pneumocoque dans le sang, pendant la vie, et dans le foie et les voies biliaires, après la mort.

1° On sait à l'heure actuelle que, loin de constituer, comme l'avaient pensé au début certains auteurs, une complication de la pneumonie, la bactériémie pneumococcique est constante dans cette affection. Nous avons même montré avec LEMIERRE et JOLTRAIN² que l'hépatisation pulmonaire n'est elle-même, en réalité, qu'une véritable métastase de l'infection sanguine. Cette théorie, qui a été défendue également par DESGUINS³, par CALMETTE, VANSTENBERGHE et GRYSEZ⁴ et qu'ont acceptée tout récemment MM. LANDOUZY et GRIFFON⁵, repose précisément en partie sur la constance de la bactériémie, au début de la pneumonie. Des recherches bactériologiques très nombreuses ne laissent aucun doute à ce sujet. Déjà, lorsque l'hémoculture est pratiquée à la période d'état de la maladie, les résultats positifs sont nombreux : BIANCHI, dans ces conditions, isole 47 fois sur 100 le pneumocoque de la circulation générale ;

1. A. LEMIERRE et P. ABRAMI : L'ictère pneumococcique (*Presse médicale*, 2 février 1910, n° 10).

2. A. LEMIERRE, P. ABRAMI et E. JOLTRAIN : Origine sanguine de la pneumonie (*Gazette des Hôpitaux*).

3. DESGUINS : La septicémie à pneumocoques (Bruxelles, 1908).

4. CALMETTE, VANSTENBERGHE et GRYSEZ : L'origine intestinale de la pneumonie (*Bulletin de la Société de Biologie*, 23 juillet 1906, p. 161).

5. LANDOUZY et GRIFFON : La Pneumonie (in *Traité de médecine et de thérapeutique* de Gilbert et Thoinot).

BÉCO¹, 9 fois sur 49 ; VITE, 10 fois sur 49 ; WIDAL, LEMIERRE et GADAUD², 45 fois sur 70. Mais d'autres observateurs, examinant des pneumoniques peu après le début de la localisation pulmonaire, arrivent à un pourcentage beaucoup plus élevé : BADUEL³ constate la bactériémie 55 fois sur 57 ; ROSENOW, 132 fois sur 145 ; SILVESTRINI et SERTOLI⁴, 15 fois sur 16 ; PROCHASKA⁵, 50 fois sur 50 ; LANDI et CIONINI⁶, 26 fois sur 27 ; EICHORST⁷, 90 fois sur 90.

En sorte qu'on peut conclure, avec BADUEL et GARGANO⁸ que la pneumococcémie est un symptôme habituel de l'infection.

2° Dans ces conditions, il est naturel de penser que la bactériémie pneumococcique, comme toute autre bactériémie, doit s'accompagner d'une élimination des germes par le foie.

Or, effectivement, certaines recherches ont établi que, dans le cours de la pneumonie normale, le foie renferme très fréquemment du pneumocoque.

La ponction du foie, chez les pneumoniques, a permis à GRENET⁹ d'isoler le pneumocoque 5 fois sur 30, ce qui représente une proportion déjà impressionnante, si l'on songe à la quantité relativement faible de sang cultivé (1 à 2 centimètres cubes). GRENET fait observer d'ailleurs que « dans certains cas, où la ponction du foie avait été négative, l'examen du foie lui a révélé la présence de pneumocoques sur les coupes histologiques ». Des constatations analogues avaient été faites d'ailleurs auparavant par LETIENNE¹⁰.

Si cette élimination de pneumocoques par le foie ne se traduit d'habitude par aucun symptôme clinique, il est des cas cependant où elle crée des lésions parfois très graves : l'hépatite suppurée pneumococcique en est un exemple typique. MOUTIER¹¹.

1. BÉCO : *Revue de Médecine*, 1899.

2. WIDAL, LEMIERRE et GADAUD : *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 9 avril 1903.

3. BADUEL : *Riforma medica*, 1899.

4. SILVESTRINI et SERTOLI : *Riforma medica*, 1899.

5. PROCHASKA : *Deutsche Archiv f. klin. Med.*, 1901, vol. LXX et *Deutsche med. Wochens.*, 1902, p. 373.

6. LANDI et CIONINI : Congrès de la Société italienne de médecine interne (*Semaine médicale*, 1904, p. 375).

7. EICHORST : *Deutsche Archiv f. klin. Med.*, 1904, vol. LXX.

8. BADUEL et GARGANO : *Gazetta degli ospedali e delle clin.*, 1903, n° 2.

9. GRENET : *Loc. cit.*, p. 33.

10. LÉTIENNE : *De la bile à l'état pathologique* (Thèse de Paris, 1891).

11. MOUTIER : *Gazette des Hôpitaux*, 1906, n° 28.

DESGUINS¹, MARCHAL² ont rapporté des observations d'abcès hépatiques parapneumoniques dans le pus desquels le pneumocoque a été retrouvé en grande abondance : on connaît bien également la cholécystite purulente à pneumocoques (DESGUINS³, QUÉNU et JOLTRAIN⁴).

3° Il devient dès lors très probable que l'ictère de la pneumonie ne représente qu'une forme particulière de l'infection descendante du foie et des voies biliaires.

La démonstration en est fournie par plusieurs observations. Dans les unes, le pneumocoque a pu être retrouvé dans le foie et dans la bile vésiculaire (DOMINICI, MARCEL, LABBÉ). Dans les autres, la bactériémie a été constatée pendant la vie, et l'infection pneumococcique du foie et des voies biliaires, après la mort (LEMIERRE et ABRAMI, ARDIN-DELTEIL.)

Voici ces observations :

Obs. V. — *Un cas de pneumonie généralisée.*

(H. DOMINICI⁵.)

P... (Nicolas), maçon, quarante-quatre ans.

Antécédents personnels. — Il a manié pendant quelques années des caractères d'imprimerie (liséré gingival caractéristique de l'imprégnation des tissus par le plomb). Depuis un an, il tousse : bronchite chronique et emphysème.

Début. — Le 24 octobre apparaissent : des frissons, des douleurs thoraciques, de la dyspnée, de la toux.

Etat actuel (29 octobre). — Les phénomènes précédents persistent, on constate de plus l'existence d'une expectoration formée de crachats muqueux, sanglants, fibrineux. Ces derniers sont identiques à ceux de la pneumonie franche aiguë, tant au point de vue de l'aspect extérieur qu'à celui des caractères anatomo-pathologiques et bactériologiques.

Examen des appareils. — Poumons : Inflammation des grosses et des petites bronches, foyers de pneumonie et de congestion pulmonaire. Ces lésions sont disséminées à gauche ; à droite, outre les râles de bronchite diffuse, il existe au niveau de l'angle inférieur de l'omoplate du souffle et des râles muqueux et crépitants. Frottements pleuraux concomitants à la base droite.

Foie un peu gros, subictère.

1. DESGUINS : *Loc. cit.*, p. 74.

2. MARCHAL : *Ibid.*

3. DESGUINS : *Loc. cit.*, p. 33.

4. QUÉNU et JOLTRAIN : Ictère grave pneumococcique, *loc. cit.*

5. H. DOMINICI : Un cas de pneumonie généralisée (*Bulletin de la Société anatomique*, 1893).

Rate : volumineuse.

Rein : oligurie et albuminurie considérable.

Appareil circulatoire : Pouls dépressible. Nombre de pulsations : 115-120.

Phénomènes généraux : Adynamie. Température 39°-40°. Diminution des sécrétions, peau et langue sèches.

Marche. — Les lésions broncho-pulmonaires se généralisent des deux côtés. Des frottements pleuraux apparaissent à la base. Les crachats prennent l'aspect de « jus de pruneaux ». La dyspnée, l'oligurie, l'albuminurie, la sécheresse des muqueuses et de la peau, la dépressibilité du pouls s'accroissent.

Le thermomètre marque 39°-40° jusqu'au 5 novembre, jour où la température s'élève à 41°. Alors on soupçonne l'existence d'un frottement péricardique et l'on diagnostique l'apparition d'une arthrite scapulo-humérale droite. (Douleurs spontanées, douleurs provoquées par la palpation de l'interligne articulaire et la mobilisation de l'humérus fixé par la contraction des muscles de l'épaule. Fluxion de la région sans œdème véritable, ni exagération de la circulation veineuse.)

Le 7 novembre, le tracé thermométrique indique 41°. Un délire incoordonné, de la contracture légère des muscles, des membres et de la nuque, de la carphologie apparaissent.

Le 8 novembre. Mort dans le coma.

AUTOPSIE. — *Plèvres* : Symphyse plus ou moins intime des feuillets, sauf au niveau de la région externe de la base du poumon à droite et de la zone de Traube à gauche. Pas d'exsudat apparent.

Poumons. — Aspect extérieur : Nombreuses ecchymoses sous-pleurales punctiformes. Emphysème disséminé prédominant à la face antérieure du viscère.

Section. Congestion intense généralisée formant un fond rouge sur lequel se détachent des noyaux sombres dont le volume peut dépasser celui d'une noix. Ils sont disséminés à droite, confluent en vastes placards à gauche. On isole des fragments correspondants du parenchyme dont les uns plongent totalement dans l'eau, les autres n'étant qu'à moitié submergés.

Bronches. — Du muco-pus s'écoule à la coupe de bronches de calibre différent.

Foie. — Un peu augmenté de volume. Gros. Pointillé de taches noirâtres correspondant aux veines sus-hépatiques.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — Lésions anciennes. Sclérose des espaces portes tendant à séparer les lobules adjacents et commençant à en dissocier les éléments; surcharge graisseuse des cellules de la périphérie du lobule.

Lésions récentes. Coloration défectueuse du noyau au niveau d'un grand nombre de trabécules.

Diapédèse. Congestion. Infarctus minuscules au niveau des capil-

lares intertrabéculaires et portes, où la migration des cellules embryonnaires est très abondante autour de quelques vaisseaux.

EXAMEN BACTÉRIOLOGIQUE. — *Des diplocoques forment de minuscules infarctus au niveau des espaces portes. Ils y sont rares. Au niveau des capillaires intertrabéculaires, nous avons vu un groupement de diplocoques, les uns isolés, les autres séries en chaînettes identiques à celles qui occupent les méninges, et à côté de celles-ci en figurent de longues, formées des mêmes éléments.*

OBS. VI. *Pneumonie. Péricardite purulente. Hépatite diffuse. Ictère. Mort.*

(MARCEL LABBÉ¹.)

B... (René), 4 ans, entre le 2 octobre 1896, dans le service de médecine des Enfants-Assistés pour une pneumonie.

C'est un enfant d'apparence vigoureuse. Il est atteint de fièvre, la température est de 40 degrés et le pouls est rapide (152). Il tousse et respire difficilement.

La percussion dénote de la matité au sommet gauche; l'auscultation fait entendre en ce point un souffle qui s'étend vers l'aisselle.

Le 4. Le souffle s'est étendu et est devenu tubulaire. La fièvre persiste.

Le 6. La dyspnée persiste. Le souffle qui est devenu moins intense, s'entend encore à la partie moyenne du poumon gauche, mais il n'y a plus de râles. La température reste à 40 degrés. On n'entend rien à l'auscultation du cœur.

Le teint, qui était seulement jaune les jours précédents, est devenu légèrement ictérique, les urines sont foncées, contiennent des fragments biliaires et des traces d'albumine; les matières liquides ne sont pas décolorées.

Le 7. La dyspnée est devenue considérable, l'expiration est pénible, gémissante. Il existe toujours de la matité et du souffle dont le maximum siège au niveau de la scissure interlobaire gauche; cependant une ponction en ce point avec une aiguille Diculafoy n° 2 ne donne issue qu'à un peu de sang. La percussion de la partie antérieure du poumon donne un son skodique. La température se maintient en plateau à 40 degrés. Le teint est pâle, ictérique, les pommettes des joues un peu rouges.

Le pigment biliaire augmente dans les urines. Rien au cœur, on ordonne des injections de caféine, d'éther, et six gouttes de teinture de digitale en potion.

Le 9. La dyspnée est extrême; le souffle tubaire persiste au sommet gauche.

¹ MARCEL LABBÉ : Pneumonie. Péricardite purulente. Hépatite diffuse; ictère. Mort (*Bulletin de Société Anatomique*, 1896, page 898).

L'enfant est de plus en plus abattu; le pouls est rapide et fort; la température à 40 degrés. On entend à l'auscultation du cœur, un bruit de frottement péricardique, dont il est impossible de préciser la relation avec les temps du cœur, à cause de la rapidité des battements. Les urines deviennent rares et sont de plus en plus foncées, elles ne contiennent pas d'albumine. Le teint est très jaune, les matières liquides et foncées.

Le 10. La coloration ictérique de la peau s'accuse de plus en plus.

Les urines sont plus foncées, contiennent de l'albumine.

Les matières sont fortement teintées par la bile.

La dyspnée est extrême (60 respirations par minute) le pouls incomptable.

Les extrémités deviennent froides et cyanosées.

L'enfant très abattu, semble indifférent à ce qui l'entoure.

Le 11. La dyspnée et la cyanose persistent avec la même intensité.

La coloration ictérique des téguments n'a pas diminué, mais les urines et les matières sont moins foncées.

Le pouls est très faible. La température s'abaisse à 38 degrés.

La mort survient dans la nuit.

Cultures. — L'ensemencement des différents organes fut fait 16 heures après la mort.

Le poumon donna des cultures de pneumocoques et d'un coccus saprophyte décoloré par la méthode de Gram.

Le sang du sinus, le liquide céphalo-rachidien, le liquide péricardique, la pulpe du rein et du foie donnèrent des cultures pures de pneumocoques.

La rate et la bile recueillie dans la vésicule, restèrent stériles.

Une souris, inoculée avec la sérosité du péricarde, mourut en deux jours de septicémie pneumococcique.

AUTOPSIE. — *Le péricarde* contenait environ un verre de liquide séropurulent, d'une teinte bilieuse. Il formait une poche considérable, qui dépassait largement le bord droit du sternum.

Les feuillets étaient considérablement épaissis, et recouverts de fausses membranes fibrineuses épaisses; c'était, dans son aspect le plus typique, la tartine de beurre de Laënnec.

Les plèvres ne contenaient pas de liquide. Les feuillets de la séreuse adhéraient au niveau des bords antérieurs des deux poumons, du diaphragme, des lobes supérieur et inférieur du poumon gauche. Des fausses membranes fibrineuses épaisses reliaient entre eux les différents lobes du poumon droit.

Poumons. — Un bloc pneumonique dense occupe tout le lobe inférieur et la moitié inférieure du lobe supérieur du poumon gauche. A l'incision, ce bloc montre une surface sèche, granuleuse, légèrement grisâtre; il plonge rapidement au fond de l'eau; c'est en un mot de la pneumonie au stade d'hépatisation grise. Le poumon droit est fortement congestionné, mais il ne contient pas de foyer pneumonique.

Le cœur est complètement entouré de fausses membranes fibrineuses.

Le myocarde est pâle; l'endocarde est sain; les cavités sont remplies par des caillots fibrineux.

Les ganglions bronchiques intra-pulmonaires sont hypertrophiés, rouge foncé; les ganglions extra-pulmonaires sont tous hypertrophiés; les uns sont rouges, fortement congestionnés; les autres très gros et teintés de jaune par la bile.

Le foie est abaissé, assez gros, pèse 760 grammes. Il est coloré par la bile et présente l'aspect d'un foie gras. A la coupe, les lobules apparaissent comme une tache jaune clair, entourée par un cercle rouge.

La rate est grosse et pèse 90 grammes; à sa surface, on voit un peu de périsplénite. Elle est dure, rouge, et crie à la coupe. La surface de section est brillante, et constituée par un mélange de portions claires et rouge foncé.

Les reins pèsent 90 grammes; le pancréas pèse 56 grammes; il est pâle, gros et très dur.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DU FOIE. — Lorsqu'on examine les coupes du foie à un faible grossissement, on voit que les lésions y sont répandues d'une façon systématique.

Des coupes faites en différents points de l'organe montrent qu'il est altéré dans sa totalité, et à peu près au même degré dans tous les points : 1° autour des espaces portes et au voisinage des fissures de Kiernan, le parenchyme hépatique a conservé à peu près son aspect normal; 2° autour des veines sus-hépatiques, qui sont dilatées et gorgées de sang, le parenchyme est très altéré, le protoplasma des cellules se colore très mal par l'éosine et l'aurantia, ne se colore pas du tout par la thionine, et le noyau ne se colore par aucun réactif; 3° entre ces zones, dessinant leur limite, se voit une bande irrégulière continue, comprenant l'épaisseur de 3 ou 4 cellules hépatiques, remarquable par sa coloration jaune brun due à l'accumulation du pigment dans les cellules.

A un fort grossissement : 1° Les parties saines paraissent formées de travées hépatiques d'épaisseur normale, séparées par les capillaires normaux. Le protoplasma des cellules est granuleux et les noyaux se colorent bien par l'hématoxyline. Cependant, avec la thionine, tous les noyaux ne se colorent pas également : les uns sont absolument normaux, les autres sont devenus vésiculeux et toute la chromatine semble s'être reportée sur le ou les nucléoles. Il y a donc déjà un processus pathologique, que l'on retrouve à un degré plus avancé dans les autres points;

2° Dans les parties intermédiaires, les travées cellulaires deviennent plus minces, et sont infiltrées de pigment. Le protoplasma se colore mal par l'éosine et ne prend généralement pas les couleurs basiques comme la thionine; quelques cellules seulement sont colorées, mais d'une façon irrégulière, incomplète, moins intense. Le pigment est disposé en grains arrondis de grosseur variable, remplissant toute la cellule; les cellules infiltrées de pigment ont un protoplasma complètement incolore. Les noyaux sont tous vésiculeux, plus ou moins

volumineux et décolorés. On voit encore en cette région des points irréguliers ou arrondis, très colorés, qui semblent provenir de noyaux fragmentés, et un certain nombre de noyaux vésiculeux très gros, situés en dehors des cellules hépatiques et qui semblent appartenir les uns à des leucocytes mononucléaires, les autres à l'endothélium des capillaires qui serait tuméfié ;

3^e Les parties les plus malades sont constituées par des travées cellulaires amincies séparées par des capillaires dilatés. Les noyaux des cellules hépatiques ne prennent plus les matières colorantes. Le protoplasma se teinte moins fortement par l'éosine, il est plus réfringent, moins régulièrement granuleux et creusé de vacuoles de différentes tailles. Dans les coupes colorées à la thionine, sur un fond incolore, se distinguent : *a*) quelques débris nucléaires ; *b*) quelques rares noyaux vésiculeux, appartenant à des leucocytes ou à des cellules hépatiques ; *c*) des cellules conjonctives à protoplasma teinté, suivies de prolongements irréguliers ; *d*) les noyaux allongés de l'endothélium vasculaire gonflé.

Les plus grands espaces portes sont absolument sains, et quelques petits présentent une infiltration embryonnaire très marquée. Les artères hépatiques, les branches de la veine porte et les canaux biliaires ne sont pas altérés.

Les veines sus-hépatiques sont remplies de sang et leur calibre est augmenté. Leurs parois sont généralement saines, cependant quelques-unes ont leur endothélium tuméfié.

Dans l'intérieur des capillaires également dilatés dans leur portion voisines des veines sus-hépatiques, on trouve quelques lymphocytes et surtout des leucocytes mono et polynucléaires.

OBS. VII. — *Pneumonie avec ictère. Pneumococcémie ; présence du pneumocoque dans le foie et les voies biliaires.*

(LEMIERRE et ABRAMI'.)

A... (Charles), quarante-sept ans, charretier, est admis à l'hôpital Cochin, dans le service de M. Widai, le 7 juillet 1907. Il est atteint depuis quatre jours d'une pneumonie classique du lobe supérieur droit, pneumonie qui se manifeste lors de l'entrée par une température à 41 degrés, des crachats rouillés et tous les signes physiques caractéristiques. En même temps, ce sujet, qui est un alcoolique invétéré, présente un délire aigu et violent confinant au délirium tremens.

On constate chez lui l'existence d'un ictère assez marqué. La peau et les conjonctives sont jaune citron ; les urines renferment en abondance des pigments biliaires.

Les matières fécales sont blanches, argileuses, complètement décolorées. D'après les renseignements fournis par l'entourage du malade,

1. LEMIERRE et ABRAMI : L'ictère pneumococcique, *loc. cit.*

cet ictère est apparu la veille au soir, le troisième jour de la pneumonie par conséquent.

L'ensemencement du sang, pratiqué dès l'entrée, fournit au bout de vingt-quatre heures une *culture pure de pneumocoque*.

Le jour suivant, l'état général devient de plus en plus mauvais. Au délire fait place le coma; le pouls devient rapide, arythmique, bientôt incomptable, et la mort survient le sixième jour sans que l'ictère ait été modifié.

AUTOPSIE. — A l'autopsie, pratiquée le 11 juillet, on constate tout d'abord la présence d'une pneumonie suppurée du sommet droit avec quelques foyers de broncho-pneumonie disséminés dans le poumon gauche. L'examen des frottis faits avec le suc pulmonaire de toutes ces lésions y montre des pneumocoques en quantité considérable.

Le foie offre tous les caractères de la cirrhose alcoolique atrophique. Il est petit, pèse 1.100 grammes. Sa surface est cloutée. Il se coupe difficilement. L'organe est imprégné de bile, de coloration vert foncé.

La vésicule biliaire n'est pas distendue. Extérieurement, elle ne présente aucune altération visible; mais après ouverture, elle se montre remplie par un liquide qui n'offre aucun des caractères de la bile normale : c'est un liquide blanchâtre, très fluide, dans lequel flottent de nombreux amas floconneux. *La réaction de Gmelin recherchée dans ce liquide est absolument négative.* Les parois internes de la vésicule sont tuméfiées, très congestionnées, d'un rouge sombre.

Le canal cystique, de même que l'hépatique et le cholédoque, sont absolument perméables, et il n'existe pas trace de bouchon muqueux. L'eau instillée par l'extrémité supérieure du canal hépatique ressort absolument claire par l'ampoule de Vater.

Examinée au microscope après coloration, la bile se montre formée par un liquide dans lequel flottent de très nombreuses cellules, épithéliums et leucocytes, pour la plupart dégénérées. Elle fourmille littéralement de diplocoques encapsulés, gardant le Gram et offrant les caractères du pneumocoque. Les cultures de la bile faites en bouillon et sur gélose fournissent en vingt-quatre heures du pneumocoque à l'état de pureté. Une goutte de la bile inoculée à une souris produit la mort de cet animal en dix-huit heures. Le sang du cœur et de tous les organes fourmille de pneumocoques.

OBS. VIII. — *Pneumonie avec ictère. Pneumococcémie; présence du pneumocoque dans le foie et les voies biliaires.*

(LEMIERRE ET ABRAMI¹.)

R... (Auguste), garçon de café, est reçu dans le service de M. Widal, salle Woillez, n° 14, le 24 novembre 1908. C'est un homme de vingt-six ans, alcoolique manifeste, et atteint depuis deux jours d'une pneumonie du sommet gauche.

1. LEMIERRE ET ABRAMI : *Loc. cit.*

Son état général est très altéré; la température est à 41°; la langue est sèche et rôtie; les lèvres sont fuligineuses. Le malade répond à peine aux questions qu'on lui pose; il est en proie à un délire professionnel, avec hallucinations. Il existe en outre de la diarrhée; la rate est grosse; le foie déborde les fausses côtes de trois travers de doigt.

Enfin, il existe une légère teinte subictérique de la peau et des conjonctives, et les urines donnent la réaction de Gmelin et celle de Hay-Kraft.

Les jours qui suivent l'entrée du malade à l'hôpital, l'ictère devient plus marqué; les matières, encore colorées lors du premier examen, sont, dès le lendemain, franchement décolorées. Le délire fait des progrès rapides, prend le type du *delirium tremens*, et la mort survient dans le collapsus, le septième jour de la maladie.

L'ensemencement du sang, effectué le 23 novembre, deux jours après l'entrée, fournit une culture pure de *pneumocoques*.

AUTOPSIE. — A l'autopsie, pratiquée le 30 novembre, on constate une *pneumonie grise* du sommet gauche avec *péricardite* suppurée, qui avait passé inaperçue pendant la vie et dont le liquide renferme en grande abondance du *pneumocoque*.

Le foie est gros, pèse 1.730 grammes; il est dur et légèrement scléreux. A la coupe, l'organe présente une surface de section d'un jaune verdâtre; les canaux biliaires ne paraissent pas dilatés.

La vésicule biliaire n'est pas distendue; elle renferme environ 150 centimètres cubes de bile d'une coloration rouille; ses parois semblent saines.

Les canaux cystique, hépatique et cholédoque, minutieusement explorés, sont absolument perméables; il n'existe pas de bouchon muqueux. Ces canaux sont vides de tout liquide; l'eau, injectée sans pression par le canal hépatique, ressort claire par l'ampoule de Vater.

L'examen bactériologique du foie et de la bile a fourni les résultats suivants. La bile *vésiculaire*, examinée directement, ne montre que quelques épithéliums desquamés, pas de microbes visibles sur les préparations. Mais sa culture sur gélose sucrée fournit en vingt-quatre heures des colonies de *pneumocoques*, dont l'inoculation à la souris détermine la mort de cet animal en vingt-quatre heures. D'autre part, des fragments de foie, prélevés aseptiquement et ensemencés en bouillon, donnent également, en vingt-quatre heures, d'abondantes colonies de *pneumocoques*.

OBS. IX. — *Pneumonie avec ictère.*

Présence du pneumocoque dans les voies biliaires.

(LEMIERRE et ABRAMI¹.)

C... Albertine), quarante-trois ans, blanchisseuse, est hospitalisée le 3 novembre 1907, dans le service de M. Widal, baraque neuve n° 12. Elle est atteinte, depuis trois jours, d'une pneumonie de la base droite.

1. LEMIERRE et ABRAMI : *Loc. cit.*

L'état général est mauvais; le pouls est faible, arythmique; le ventre est très ballonné. La malade se plaint de souffrir dans l'hypocondre droit; et l'on perçoit, en effet, une augmentation très considérable du volume du foie, qui déborde d'un travers de main les fausses côtes. La rate est grosse. Les téguments sont très légèrement subictériques, et les urines donnent la réaction de Gmelin. Les selles ne sont pas décolorées.

Le lendemain, quatrième jour de la pneumonie, l'ictère est plus intense, généralisé à tout le corps; les matières émises le matin sont franchement décolorées.

Les jours suivants, l'état général s'aggrave, on voit survenir des épistaxis et quelques ecchymoses à la région lombaire. Les urines renferment 2 gr. 50 d'albumine. Le pouls est très arythmique; les bruits du cœur, très sourds, sont à peine perceptibles. La mort survient le sixième jour dans le coma.

L'ensemencement du sang, effectué les 3 et 4 novembre, est resté négatif.

L'autopsie, pratiquée le 7 novembre, révèle une pneumonie de la base droite avec pleurésie sèche de voisinage.

Le péricarde est distendu de liquide : il renferme du pus, dans lequel l'examen direct montre la présence d'innombrables pneumocoques.

Le foie est gros, pèse 1.800 grammes : il est très dur à la coupe, de coloration jaune verdâtre. Les veines sus-hépatiques sont béantes; les canalicules biliaires ne sont pas dilatés.

La vésicule biliaire renferme environ 100 centimètres cubes d'un liquide blanchâtre, décoloré et qui ne donne plus la réaction de Gmelin. Il y flotte une grande quantité de flocons muqueux.

Les canaux hépatique et cholédoque sont complètement perméables sur toute leur étendue.

La bile, examinée au microscope, ne montre la présence que de quelques éléments microbiens qui gardent le Gram. Sa culture sur gélose fournit, en vingt-quatre heures, des colonies typiques de pneumocoques, dont l'inoculation à la souris provoque la mort dans les vingt-quatre heures.

Dans les trois observations qui précèdent et qui concernent des pneumonies mortelles compliquées d'ictère, nous avons pu, grâce à l'hémoculture effectuée pendant la vie et à l'examen de la bile prélevée à l'autopsie, nous rendre compte du mécanisme qui avait présidé à l'apparition de la jaunisse.

L'ensemencement du sang a montré, deux fois sur trois, la présence du pneumocoque dans la circulation générale, au quatrième et au cinquième jour de la maladie. D'autre part, la bile vésiculaire, chez les trois sujets, renfermait du pneumocoque à l'état de pureté; deux fois le microbe était assez abondant pour

pouvoir être décelé par l'examen direct. Ces constatations mettent hors de doute le rôle joué par l'infection descendante dans la production de l'ictère.

Cette conclusion est encore corroborée par ce fait qu'il a été impossible, dans ces trois cas, de constater l'existence d'une angiocholite extra-hépatique : l'exploration très minutieuse des voies biliaires ne nous a montré aucun obstacle à l'écoulement de la bile, ni rien qui ressemblât à un bouchon muqueux.

Parcille angiocholite descendante peut toutefois s'observer dans l'ictère de la pneumonie. L'observation suivante, de M. Ardin-Delteil, en témoigne, en même temps qu'elle apporte une preuve nouvelle de l'origine hémotogène de cet ictère.

OBS. X. — *Pneumonie avec ictère.*

Hépatite et angiocholite pneumococciques ascendantes (résumée).

(M. ARDIN-DELTEIL¹.)

L'ictère survenu au cours de la pneumonie avait présenté tous les caractères de l'ictère par rétention.

L'hémoculture, pratiquée avant la défervescence, donna une culture pure de pneumocoques; le même germe fut isolé des crachats du malade.

A l'autopsie, un bouchon muqueux, formé de débris épithéliaux, obstruait l'orifice du cholédoque.

Des cultures furent faites avec le sang du foie et avec la bile; les premières donnèrent du colibacille; les dernières demeurèrent stériles. Il semblait donc, a priori, que l'ictère observé fût dû à une angiocholite ascendante, colibacillaire, d'origine intestinale, et non à une angiocholite descendante, pneumococcique, d'origine sanguine; et ceci semblait confirmer la théorie soutenue par Grenet.

Or, l'examen microscopique de ce foie, pratiqué par M. Weber, professeur d'anatomie pathologique, a révélé les faits suivants :

Comme dans tous les foies pneumococciques, il y a de la congestion autour des veines sus-hépatiques.

La structure du lobule hépatique n'est pas modifiée. On remarque de l'hyperactivité biliaire; la lumière des canalicules biliaires est très visible; dans les cellules se collectent des produits biliaires que l'on voit se déverser dans les canalicules.

Les cellules hépatiques ne sont en général pas frappées de dégénérescence; un grand nombre sont hypertrophiées. Le noyau de ces cellules a plus que doublé de volume et présente des figures de division

1. ARDIN-DELTEIL : Pneumonie avec ictère. Hépatite et angiocholite descendantes pneumococciques (*Bulletin de la Société médicale d'Alger*, 10 février 1909).

nucléolaire qui indiquent une tentative de reproduction cellulaire avortée : la caryodiérèse ne s'accompagne pas de division cellulaire. La cytodièreèse paraît inhibée; il y a comme une sorte d'anesthésie du pouvoir de reproduction de la cellule.

Dans les espaces portes et les espaces de Kiernan, diapédèse manifeste, qui prédomine nettement autour des canaux biliaires. Ceux-ci sont le siège d'une angiocholite et d'une périangiocholite évidentes. La lumière des canaux biliaires est considérablement réduite de volume; les cellules endothéliales sont tuméfiées, gonflées et tendent à obstruer le canal; leurs noyaux sont en prolifération. Tout autour des canaux biliaires, infiltration leucocytaire que l'on ne retrouve pas ailleurs. Hépatite et angiocholite sont donc les deux termes fondamentaux du mode réactionnel présenté par ce foie.

Or, la recherche des microorganismes dans les coupes a montré que le pneumocoque y fourmillait. On le retrouve à peu près partout. Abondant dans le lobule, il siège aussi bien dans les capillaires que dans les cellules hépatiques. Les cellules où on le trouve sont précisément celles qui se sont hypertrophiées et dont le noyau présente un effort de division. On trouve même, fait intéressant et nouveau, le pneumocoque dans ces noyaux, ce qui explique les réactions irritatives observées. Ce même pneumocoque se retrouve dans les ramuscules terminaux de l'artère hépatique et en nombre assez considérable dans les parois des canaux biliaires et à l'intérieur des cellules endothéliales qui tapissent ceux-ci. On prend donc ici sur le fait le pneumocoque en train de produire l'inflammation des canaux biliaires; on saisit la pathogénie pneumococcique de l'angiocholite et de la périangiocholite. Par contre, le pneumocoque est rare dans la veine porte.

En un mot, ajoute l'auteur, nous suivons dans cette observation le pneumocoque depuis la circulation générale où l'hémoculture l'a décelé, jusque dans le foie, dont l'invasion se fait par voie sanguine artérielle (pneumocoque dans l'artère hépatique). Nous retrouvons le pneumocoque dans la cellule hépatique, jusque dans le noyau de celle-ci, et, en dernier lieu, dans les canaux biliaires.

Les observations qui précèdent nous semblent démonstratives. L'ictère, dans tous les cas, traduisait la localisation sur le foie de la bactériémie pneumococcique. Cette localisation, au cours de la pneumonie, semble surtout conditionnée par les lésions antérieures de la glande hépatique. Peut-être, en cas de septicémie pneumococcique intense et prolongée, peut-on observer l'ictère indifféremment chez tous les malades; mais dans la pneumonie, où l'infection sanguine n'a le plus souvent qu'une durée éphémère, il est douteux que ce symptôme apparaisse chez des sujets dont le foie était jusque-là indemne de lésions. Il est vraisemblable que, dans ces conditions, le diplocoque circulant dans le

sang est éliminé par le foie sans y déterminer d'altérations cliniquement appréciables, d'autant que la bile représente pour ce microbe un milieu extrêmement défavorable et dans la plupart des cas, même, franchement bactéricide. Mais il n'en est plus de même lorsque le pneumocoque envahit un organe déjà taré : il peut alors y engendrer des lésions d'hépatite aiguë qui se traduisent par l'ictère. L'observation clinique a montré depuis longtemps que l'ictère est l'apanage presque exclusif des pneumoniques alcooliques. Les trois observations que nous avons rapportées plus haut sont à ce point de vue fort instructives : dans les trois cas existaient, en effet, des lésions anciennes de cirrhose alcoolique.

En résumé, l'ictère infectieux de la pneumonie doit être considéré comme une des expressions cliniques de l'hépto-angiocholite descendante, à pneumocoques. Suivant les cas, suivant la localisation particulière du germe, et sans doute aussi suivant sa virulence, nous voyons cette hépto-angiocholite se traduire par des accidents différents : *ictère simple*, comme dans les cas que nous venons d'étudier; *ictère grave* et *cholécystite suppurée*, comme dans celui de MM. QUÉNU et JOLTRAIN; *abcès du foie*, comme chez les malades de MOUTIER et de DESGUINS.

Le plus habituellement, cette infection hépto-biliaire descendante survient au cours de la pneumonie; mais elle peut s'observer également en dehors d'elle, absolument comme il existe des méningites, des pleurésies, des arthrites pneumococciques, indépendantes de la pneumonie.

La clinique sépare, avec raison, ces deux ordres de faits. Mais la pathologie générale doit les réunir en un même chapitre : celui des déterminations hépatiques de la pneumococcémie. L'ictère de la pneumonie ne doit pas être envisagé comme une complication de la *lésion pulmonaire* : il est, au même titre qu'elle, une véritable métastase de l'infection sanguine. S'il accompagne le plus souvent la pneumonie, c'est que celle-ci représente la localisation de beaucoup la plus fréquente de la pneumococcémie; mais elle n'est pour rien dans la production de l'hépatite, et celle-ci, nous le savons aujourd'hui, peut se constituer en dehors de toute lésion pulmonaire.

II. — ICTÈRES INFECTIEUX DES PNEUMOBACILLOSES,
DES STREPTOCOCCIES, DE LA GONOCOCCIE, DE LA SYPHILIS.

La pneumonie n'est pas la seule maladie au cours de laquelle l'apparition de l'ictère soit en rapport avec l'élimination par le foie des microbes spécifiques en circulation dans le sang.

On doit admettre la même pathogénie pour la plupart des ictères qui surviennent au cours des infections de toute nature, lorsque ces infections revêtent d'emblée le type septicémique ou s'accompagnent, par accident, de décharges microbiennes dans le milieu sanguin.

Sans parler des poussées ictériques que l'on observe parfois durant l'évolution des *endocardites aiguës*, et qui relèvent manifestement d'une contamination du foie par voie embolique, sans parler de l'*ictère appendiculaire*, dont le mécanisme, à notre avis, est loin d'être élucidé, car il manque aux observations nombreuses rapportées jusqu'ici la sanction de l'hémoculture, nous avons aujourd'hui la preuve que, dans un grand nombre de maladies infectieuses, l'ictère est bien la conséquence d'une atteinte du foie par la voie descendante.

Nous allons exposer les faits qui établissent cette pathogénie, en ce qui concerne :

- 1° L'infection pneumobacillaire;
- 2° L'infection puerpérale streptococcique;
- 3° La gonococcie;
- 4° La syphilis.

1° *Infection pneumobacillaire*. — Les infections qui relèvent du pneumobacille de Friedländer sont rarement observées en clinique. Cependant, il en existe déjà un certain nombre de cas dans la littérature médicale.

Certains de ces cas sont particulièrement intéressants en ce qu'ils montrent la fréquence relativement grande de l'envahissement du sang au cours des affections pneumobacillaires. C'est ainsi que WEICHELBAUM, en 1888, rapportait le premier l'observation d'une otite purulente, due à ce microbe, avec septicémie; la même année, trois cas de septicémie pneumobacillaire étaient relatés par BORDONE UFFREDUZZI, et deux par BANTI. Depuis cette époque, de pareils faits se sont multipliés : WEICHELBAUM, en 1889; NETTER, en 1890; CANON, DUNGERN, en 1893; ETIENNE, ROGER,

en 1895; enfin, plus récemment, CHIARI, BRUNNER, HOWARD, BÉCO, PRÆSLER, BLUMER et LAIRD, SACHS, PHILIP, JENSEN, ont constaté la présence du pneumobacille dans la circulation générale, chez des sujets atteints d'affections diverses (pneumonies et broncho-pneumonies; cholécystites suppurées; méningite; aortite). Nous-même avons observé, avec M. WIDAL, un cas de septicémie pneumobacillaire, chez une femme atteinte de pneumonie disséquante, avec pleurésie purulente, pancréatite, hépatite, ulcérations intestinales, toutes lésions dues au même micro-organisme.

La grande fréquence de la bactéricémie, dans les infections à pneumobacille, est déjà un argument puissant en faveur de l'origine descendante de l'ictère, parfois noté dans les observations.

Un cas très complètement étudié, et que l'on doit à MM. LETULLE et LEMIERRE, établit de façon certaine la réalité de cette pathogénie. Chez un homme qui succomba à une pneumonie avec ictère, l'hémoculture, effectuée pendant la vie, fournit une culture pure de pneumobacille de Friedländer. Le même microbe fut retrouvé dans les organes, et en particulier dans le foie, où il formait de véritables petites embolies intravasculaires.

OBS. XI. — *Pneumonie avec ictère, due au pneumobacille de Friedländer. Septicémie; embolies microbiennes intravasculaires du foie et du rein.*

(MM. LETULLE et LEMIERRE¹.)

V..., trente-six ans, entraîneur de bicyclette, entre le 8 juin 1903 à l'hôpital Boucicaut. Le 5 juin, il a été pris brusquement, à la suite d'une course prolongée, d'un point de côté violent, à droite; il a eu, en même temps, un grand frisson. Le sujet est grand, robuste, bien constitué. On constate que son facies est vultueux, ses pommettes fortement congestionnées; néanmoins, le teint est jaunâtre, les conjonctives sont franchement ictériques. La dyspnée est assez intense; les lèvres sont légèrement cyanosées. A l'examen du thorax, on constate en arrière, dans les trois quarts inférieurs du poumon droit, une matité absolue. Les vibrations sont complètement abolies. L'auscultation permet d'entendre dans toute cette région un large souffle tubaire, mais on ne perçoit pas un seul râle. L'expectoration est abondante; les crachats sont non pas rouillés, mais franchement sanglants. Le foie est gros, la rate perceptible à la percussion. Les urines con-

1. LETULLE et LEMIERRE : *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux*, 1903.

tiennent une forte quantité d'albumine et des pigments biliaires normaux.

La langue est blanche étalée, humide. Le pouls est rapide, mais bien frappé. L'examen du cœur ne révèle rien d'anormal. Température, 39°5. Le malade répond bien à toutes les questions, mais il paraît un peu inquiet et agité; il a du tremblement des mains : c'est un alcoolique manifeste.

Traitement : ventouses scarifiées, alcool, sulfate de quinine, extrait thébaïque.

Pendant la nuit du 8 au 9 juin, le malade présente un délire bruyant.

Le 9 juin au matin, la cyanose du visage est très marquée; le pouls est devenu filiforme et bat à 150 par minute; le nombre des respirations atteint 60. L'ictère est plus accusé. Les signes pulmonaires sont les mêmes; l'expectoration reste sanglante; le malade s'agite et délire. Température : 38°6. On pratique une saignée de 400 centimètres cubes.

A onze heures du matin, le malade meurt brusquement.

Recherches bactériologiques pendant la vie. — Le 8 juin au soir : ensemencement de 5 centimètres cubes de sang en ballon. Au bout de vingt heures, le milieu est devenu trouble. Il s'est développé une culture très abondante de gros diplocoques allongés, entourés d'une capsule qui se colore très nettement et directement par le violet de gentiane. Ce microbe ne prend pas le Gram.

Sur gélose, il donne des cultures abondantes à développement très rapide, blanchâtres, visqueuses, s'étirant en longs filaments quand on en prélève une parcelle avec le fil de platine.

Sur gélatine en strie, même aspect; croissance rapide; la gélatine n'est pas liquéfiée. Sur gélatine en piqure, clou volumineux à la surface; traînée de plus en plus mince à mesure qu'elle s'enfonce dans la profondeur.

Sur pommes de terre, colonies abondantes avec le même aspect visqueux; nous n'avons pas noté de bulles de gaz.

Une goutte de la culture en ballon d'eau peptonée est inoculée sous la peau d'une souris. Celle-ci meurt en trente-six heures. Dans le sang du cœur et dans la rate on trouve le même microbe présentant des capsules très nettes. Des cultures faites avec les organes de la souris présentent les caractères mentionnés plus haut.

Diagnostic du microbe. — Pneumobacille de Friedlander.

Autopsie du malade. — A l'ouverture du thorax, on voit que la plèvre droite contient une certaine quantité de liquide citrin. Le lobe inférieur du poumon droit est très adhérent au diaphragme par sa partie antérieure; ce lobe est transformé en un vaste bloc d'hépatisation, de couleur rouge violacé, de consistance friable. La plèvre, à la surface de ce lobe, est simplement dépolie. Le lobe moyen présente le même aspect, avec cette différence que, sur le parenchyme hépatisé violet, tranchent quelques placards d'un gris blanc.

La surface du lobe supérieur est recouverte par une quantité de néomembranes dures, épaisses, et d'un jaune brun sale, avec un poin-tillé jaune rappelant l'aspect des lésions tuberculeuses, mais en diffè-

rant absolument sur les coupes. Le centre de ce lobe est transformé en une sorte de noyau de couleur noirâtre, friable, ramolli, de consistance gélatineuse; à sa surface, la plèvre paraît infiltrée d'une sorte de substance gélatiniforme comparable aux tissus pulmonaires sous-jacents. Ce noyau, d'un aspect tout particulier, est entouré d'îlots de pneumonie jaune grisâtre, non purifiés, ressemblant plus à de la broncho-pneumonie qu'à de la pneumonie vraie, et occupant tout le restant du lobe supérieur du poumon droit. Le poumon gauche est très hyperémié. Le cœur est normal; l'endocarde intact; le myocarde ferme. Au-dessus de l'orifice des coronaires, plaques d'aortite récentes.

Le foie, volumineux, pèse 3 kil. 700; il est cirrhotique et gras. La rate est ferme, son poids est de 185 grammes.

Rein droit : congestionné; à sa partie inférieure, deux petits abcès logés dans la substance corticale, de la grosseur d'un grain de millet; le plus gros se détache à la base des pyramides à la façon d'un infarctus; quelques autres petits abcès disséminés dans tout le rein. Ces infarctus pyohémiques sont de date récente.

Rein gauche : très congestionné; farci d'abcès; entouré d'une zone hyperémique très intense.

Les méninges cérébrales sont fortement hyperémiées, violacées. L'encéphale est intact.

L'estomac, l'œsophage, l'intestin, la vessie, sont intacts.

Le sang du cœur, la rate et les abcès du rein sontensemencés à l'autopsie. Tous ces ensemencements donnent du pneumobacille de Friedländer en culture pure.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — 1^o Coupe passant par le bloc désorganisé et gélatineux, intéressant la plèvre. Au centre de la coupe, toute trace de parenchyme pulmonaire a disparu et on n'aperçoit qu'un champ énorme de pneumobacilles infiltrés au milieu d'une gangue informe de structure méconnaissable. Toute cette surface occupée par les microbes est remarquablement pauvre en éléments cellulaires. On trouve à la surface de la plèvre de larges placards saillants qui ne sont pour ainsi dire constitués que par les pneumobacilles en amas énormes et qui constituent la fausse membrane, une mince couche de fibrine et quelques rares leucocytes recouvrent la lésion microbienne presque complètement dépourvue d'éléments.

Tout le parenchyme pulmonaire sous-jacent est effondré et méconnaissable. Toute trace de tissus élastiques a disparu sur de larges surfaces; le phlegmon pulmonaire a même poussé des sortes de fusées microbiennes qui ont supprimé la structure bronchiolique et vasculaire de l'organe.

Cet endroit de la coupe semble bien correspondre au point initial de la lésion; la proportion de leucocytes y est bien inférieure à celle des éléments microbiens; quelques placards hémorragiques apparaissent sur les points désorganisés.

Plus en dehors de ce foyer central, on commence à reconnaître sur la coupe quelques éléments fondamentaux du tissu pulmonaire: quel-

ques vaisseaux gorgés de sang, espacés, toujours isolés au milieu des masses de pneumobacilles ; quelques cloisons interracineuses. Les cavités alvéolaires, très irrégulièrement circonscrites, sont distendues par le pneumobacille dont la quantité domine toujours celle des éléments cellulaires flottant dans la cavité.

Il n'est pas jusqu'aux vastes cloisons interlobulaires qui ne soient également le siège de formidables cultures de bacille encapsulé. Quelques grands vaisseaux lymphatiques, périlobulaires, apparaissent dans ces cloisons, distendus, remplis d'une quantité énorme de bacilles, alors que les globules blancs qu'ils contiennent se montrent par îlots discrets. Sur l'un d'eux, la disposition topographique des globules blancs est remarquable : ils se sont mis en amas bordant d'une façon à peu près exacte la paroi du vaisseau comme s'ils avaient été refoulés contre la paroi par la masse des pneumobacilles. La plupart de ces leucocytes sont des mononucléaires.

2° *Coupes passant par les foyers de pneumonie voisins.* — Les parties du poumon entourant le bloc désorganisé sont le siège de lésions diffuses, pneumoniques qui, à un faible grossissement, rappellent les lésions de splénisation. A côté d'alvéoles gorgées d'éléments polynucléaires, s'en trouvent d'autres où la fibrine apparaît peu abondante et d'autres qui sont remplis par des éléments cellulaires pour la plupart vésiculeux et par un liquide séreux au milieu duquel on peut reconnaître d'innombrables bacilles encapsulés.

En d'autres points, un grand nombre de vaisseaux montrent l'espace conjonctif qui les circonscrit infiltré d'un œdème où fourmillent les pneumobacilles ; les lymphatiques périvasculaires sont distendus par un liquide relativement peu riche en éléments cellulaires et gorgés de bacilles.

Ailleurs, de larges diffusions sanguines se sont formées autour de vaisseaux ou autour des bronches ; quelques-unes même à l'intérieur des vaisseaux lymphatiques. Il y a de vastes ecchymoses sous-pleurales ; par endroits le squelette pleural est disloqué par les hémorragies. Néanmoins, on ne constate en aucun point de rupture de la plèvre.

3° *Coupe du rein.* — A un faible grossissement, le rein apparaît parsemé de petits îlots infectieux, présentant l'aspect suivant : leur centre est clair, occupé par une vaste colonie microbienne, reconnaissable, après coloration à l'hématéine-éosine, à son ton gris lilas, entouré par un cercle violet foncé résultant de l'afflux leucocytaire. A un plus fort grossissement, on voit qu'il s'agit d'embolies microbiennes intravasculaires.

Les vaisseaux s'y montrent distendus à l'extrême par les microbes encapsulés à l'état de pureté sans presque aucune trace d'éléments cellulaires. Dans les îlots les plus volumineux, les vaisseaux ont cédé et on se trouve en présence de vastes épanchements microbiens. En ce point, la pénétration des microbes s'est faite en plusieurs endroits et en premier dans les glomérules. Les lésions glomérulaires sont de deux sortes : 1° Embolies microbiennes dans les capillaires glomérulaires ;

on voit ces vaisseaux distendus au maximum. Ils sont gorgés de pneumobacilles et bombent dans la cavité glomérulaire; 2° Dans d'autres glomérules, il y a effraction intracapsulaire avec refoulement du peloton vasculaire contre la capsule de Bowmann par les microbes accumulés à l'intérieur de cette capsule. Quelques-uns de ces glomérules sont de vrais lacs microbiens où l'on ne retrouve plus trace de pelotons vasculaires. En quelques endroits, les pneumobacilles ont même pénétré jusque dans les tubes contournés et ont produit les mêmes lésions de distension avec aplatissement des épithéliums rénaux, réduits à une mince lame avec des noyaux aplatis et fusiformes.

Autour des foyers précédents, les suffusions hémorragiques sont fréquentes; l'afflux des leucocytes polynucléaires peut être extrême, donnant ainsi l'aspect d'une limite d'abcès aigus. Le centre de ces abcès reste malgré tout caractéristique en ce sens que les vaisseaux sanguins et les tubes du rein gorgés de pneumobacilles résistent à la pénétration des leucocytes et conservent à la région cet aspect translucide et sans cellules décrit précédemment.

Le reste du rein, dans les régions éloignées de ces lésions, paraît peu atteint. Les tubes contournés sont simplement un peu élargis.

4° *Coupes du foie.* — Le foie très gras, atteint de cirrhose insulaire, montre de place en place quelques embolies de pneumobacilles intravasculaires très petites.

5° *Coupes de l'aorte.* — Les coupes montrent une tuméfaction déjà ancienne de la membrane interne, formant des bourgeons étalés, modérément riches en cellules fixes proliférées. La couche élastique de l'aorte est envahie en ces points par des vaisseaux de nouvelle formation avoisinant des placards gras ou athéromateux en voie de formation. Nombreux îlots embryonnaires infiltrés dans la périartère au-dessous de ces lésions.

2° *Infection puerpérale streptococcique.* — L'ictère est loin d'être exceptionnel au cours de la septicémie puerpérale à streptocoques. Il a été le plus souvent envisagé comme traduisant une hépatite toxique due aux poisons microbiens en circulation. Nous pensons au contraire qu'il relève de l'hépatite infectieuse streptococcique, en rapport avec l'élimination par le foie des germes qui ont envahi le torrent circulatoire.

L'observation suivante, que nous avons rapportée avec MM. RICHET fils et MONOD, nous a permis de vérifier cette conception. Chez une femme, atteinte à la suite d'un accouchement de septicémie puerpérale avec érythème scarlatini-forme, se développa, quarante-huit heures avant la mort, un ictère franc, généralisé, avec décoloration des matières. L'ensemencement du sang, pratiqué pendant la vie, fournit une culture pure de streptocoque. A l'autopsie, le même microbe fut

isolé de la bile vésiculaire et du foie. Ici encore, par conséquent, l'ictère était produit non par angiocholite ascendante, mais par lésions hépatiques descendantes.

OBS. XII. — *Ictère infectieux au cours d'une septicémie puerpérale streptococcique.*

(P. ABRAMI, CH. RICHTER fils et R. MONOD¹.)

Le 27 septembre 1909, Augustine Z... est adressée d'une Maternité à l'hôpital Claude-Bernard, dans le service du Dr P. Teissier, avec le diagnostic de scarlatine.

C'est une femme de trente-six ans, qui a accouché à terme huit jours auparavant. Depuis trois jours, elle présente les signes de l'infection puerpérale; depuis la veille, sont apparus en outre un érythème généralisé et de l'ictère.

Lors de l'entrée à l'hôpital, l'état général est des plus sévères : la température est de 40°9; le pouls bat à 160. Le faciès est excavé, les yeux sont cerclés de noir; les lèvres fuligineuses; la langue est sèche, racornie, et l'haleine froide.

La malade, qui a conservé toute sa connaissance, se plaint surtout de hoquet et d'angoisse respiratoire.

On constate, en l'examinant, des signes manifestes de *péritonite généralisée*. Le ventre est très ballonné, météorisé surtout dans la partie sus-ombilicale; il est très douloureux à la palpation, dans les régions hypogastrique et iliaques. La respiration est courte, rapide, du type costal supérieur; le diaphragme paraît immobile. Pendant l'examen, un vomissement porracé se produit.

L'érythème, qui date de vingt-quatre heures, offre tous les caractères du rash scarlatiniforme puerpéral. Il est généralisé à tout le corps, sauf à la face; il prédomine au cou, à l'abdomen, aux cuisses; il est purement congestif et disparaît par la pression; il ne s'accompagne ni de l'angine ni de la stomatite scarlatineuses.

Enfin, la malade présente en outre un *ictère* franc assez intense. Le visage et les conjonctives sont d'un jaune soufre, et la même teinte transparait sous la coloration érythémateuse du reste du corps. Les matières fécales sont complètement décolorées, couleur de mastic. Les urines sont foncées et renferment de la bilirubine en grande abondance.

Cet ictère s'accompagne d'une augmentation notable du volume du foie et de la rate. Le foie déborde les fausses côtes de trois travers de doigt sur la ligne mamelonnaire. Il est lisse, mou, indolent. La rate, à la percussion, fournit une matité verticale de 12 centimètres sur la ligne axillaire.

Les autres appareils paraissent indemnes. On ne note aucun symptôme pathologique d'ordre cardiaque, pulmonaire ou nerveux.

1. P. ABRAMI, CH. RICHTER fils et R. MONOD : *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 4 Mars 1910.

Dans les heures qui suivent l'entrée de la malade à l'hôpital, son état empire progressivement et la mort survient à 8 heures du soir.

Les recherches effectuées chez cette femme pendant la vie et à l'autopsie ont révélé plusieurs faits intéressants.

1° HÉMOCULTURE. — L'ensemencement du sang (20 centimètres cubes dans 400 grammes d'eau peptonée), pratiqué dès l'entrée, a fourni au bout de vingt-quatre heures une culture pure de *streptocoques* en chaînettes courtes. L'inoculation de 5 centimètres cubes de cette culture dans l'oreille d'un lapin a produit chez cet animal un érysipèle typique.

2° AUTOPSIE — L'autopsie fut pratiquée le 29 septembre, la décomposition du cadavre étant assez prononcée.

Utérus. L'utérus, de la grosseur du poing, vide de caillots et de tout débris placentaire, contient une sérosité louche, inodore. Sa surface interne est d'un rouge violacé; ses parois sont mollasses et imbibées d'œdème. Pas de pelvi-péritonite fibrineuse, mais un peu de sérosité louche dans le petit bassin, avec des anses intestinales très congestionnées et distendues.

L'examen direct de la sérosité utérine montre du *streptocoque* en grande abondance, associé à quelques cocci qui gardent le Gram et affectent un groupement en staphylocoques.

Les coupes de la paroi utérine, colorées au Weigert-Gram, décèlent la présence du streptocoque dans toutes les tuniques; la muqueuse, presque partout méconnaissable, est atteinte d'endométrite ulcéreuse et nécrotique; les chaînettes de streptocoques s'infiltrèrent dans les espaces conjonctifs de la musculature; quelques veinules sont thrombosées.

Foie et voies biliaires. L'exploration du foie et des voies biliaires présentait un intérêt particulier, par suite de l'ictère par rétention observé pendant la vie.

Le *foie* est gros, pèse 1.850 grammes; sa surface est lisse, sa consistance est un peu diminuée. A la coupe, il offre la coloration à la fois verdâtre et violacée des foies biliaires infectieux.

La vésicule biliaire, de volume normal, ne montre aucune altération de sa surface extérieure. Elle contient 160 centimètres cubes de liquide. Celui-ci, extrait aseptiquement, après cautérisation au fer rouge des parois vésiculaires, ne rappelle en rien la bile normale. C'est un liquide fluide, transparent, à peine coloré en jaune clair; à l'examen spectroscopique, il ne donne aucune bande d'absorption; la réaction de Gmelin s'y montre également négative, c'est donc une *bile apigmentaire*. La réaction de Pettenkoffer, par contre, est positive.

Au microscope, on voit dans ce liquide incolore de nombreuses cellules épithéliales et de rares leucocytes polynucléaires. Après coloration, on y décèle quelques chaînettes typiques de *streptocoques*.

L'examen des *voies biliaires principales* est effectué suivant la technique que l'un de nous a indiquée avec M. WIDAL. L'ampoule de Vater est mise à nu, par ouverture du duodénum. On pratique alors une incision latérale à la partie inférieure de l'hépatique, et par cette

incision on fait couler, sans pression, à l'aide d'une petite sonde, de l'eau dans le canal cholédoque. On voit aussitôt cette eau ressortir claire par l'ampoule de Vater. La sonde est alors dirigée vers le foie; l'eau instillée s'écoule également claire, par les tranches de section pratiquées dans le foie. Le cathétérisme des voies biliaires, de même que leur exploration après ouverture montrent d'ailleurs qu'il n'existe aucun obstacle extra-hépatique à l'écoulement de la bile dans l'intestin. C'est donc à l'intérieur même du foie que siégeait la cause de la rétention. Ajoutons que l'examen histologique des canaux hépatique et cholédoque n'a révélé aucune lésion d'angiocholite.

La culture de la bile vésiculaire, en bouillon et sur gélose, a fourni en vingt-quatre heures du *streptocoque* à l'état de pureté. Le même microbe a été isolé, par l'ensemencement aérobie de fragments de foie, prélevés dans la profondeur de l'organe, après cautérisation de sa surface.

L'examen histologique du foie n'a fourni, en ce qui concerne les lésions parenchymateuses, aucun document utilisable. L'état d'autolyse et de décomposition cadavériques rendait, en effet, toute interprétation illusoire. Cependant, il est un fait digne d'être mentionné. Sur les coupes effectuées en des points très différents de la glande, les seules parties parfaitement reconnaissables sont les *espaces portes*. Ils ont conservé, au milieu du parenchyme nécrosé et vacuolisé, un aspect absolument normal. Les canicules biliaires ne présentent aucune altération, leur lumière est partout perméable; leurs épithéliums sont en place et autour d'eux on ne voit pas trace d'infiltration lymphoïde. L'angiocholite fait donc défaut, aussi bien dans les voies biliaires intra-hépatiques que dans les gros canaux d'excrétion.

3° *Infection gonococcique*. — SILVESTRI a rapporté, en 1903, l'observation très complète d'un cas de blennorragie compliquée de polyarthrite, d'endocardite et d'ictère. L'évolution clinique des accidents et le résultat des recherches bactériologiques pratiquées chez ce malade montrent que l'ictère était bien gonococcique, et directement déterminé par la septicémie. C'est, à notre connaissance, la seule observation d'ictère blennorragique publiée jusqu'ici.

OBS. XIII. — *Ictère blennorragique. Gonococcémie* (résumée).

(SILVESTRI¹.)

B... T..., 29 ans, célibataire, marchand de vins, est amené une première fois à la Clinique de Florence, le 19 avril 1901. A dix-neuf ans, le malade a eu une affection fébrile d'une durée de trois mois et con-

1. SILVESTRI : Polyarthrite. Endocardite. Ictère et septicémie gonococcique (*Revista critica di clinica Medica*, 1903, n° 25, p. 385).

sistant en diarrhée et douleurs intestinales. Il a eu à plusieurs reprises la blennorrhagie.

Un mois environ avant son entrée à l'hôpital, il contracte de nouveau cette maladie. Bientôt la sécrétion urétrale cesse. Vingt jours après cette guérison apparente, le 11 avril, il a une sensation de soif brûlante à la bouche et à la gorge, du malaise, de l'anorexie et une grande lassitude. Le soir, il est pris d'un grand accès de frissons suivi de céphalée et de sueurs profuses.

Le lendemain matin, il a comme une faiblesse en essayant de se mettre au lit. Le soir du 12 avril, nouvel accès de frisson suivi d'un stade de chaleur et de sueur. Le troisième jour, il accuse de violentes douleurs dans les articulations, qui sont tuméfiées et d'un rouge vineux au niveau des radio-carpiennes et métacarpo-phalangiennes.

Sept jours après le début de la période fébrile, les *téguments* et les *muqueuses* deviennent jaunes, et il entre le 19 avril à la Clinique.

Etat actuel : A l'entrée, la peau présente une coloration ictérique très marquée, généralisée à tout le corps. Les urines, qui ne renferment ni sucre ni albumine, sont très hautes en couleur et renferment des pigments biliaires en abondance.

L'aspect est celui d'un typhique et le malade est plongé dans la stupeur. Il est délirant. Les pommettes sont rouges, les joues excavées, les lèvres sèches et fuligineuses, la langue rôtie.

La température est à 39°9, la respiration fréquente et superficielle; le pouls bat à 100.

Sur la peau du thorax, sur les côtés du cou et dans la fosse sus-claviculaire, on constate des taches érythémateuses avec petites hémorragies centrales.

Le choc de la pointe du cœur siège au bord de la cinquième côte sur la ligne mamelonnaire. Au foyer de la mitrale, on perçoit un souffle systolique intense, qui se propage vers l'aisselle.

Le foie est augmenté de volume; sa limite supérieure répond à la cinquième côte droite; sa limite inférieure descend jusqu'à une ligne horizontale tangente à la partie inférieure des rebords costaux.

La rate est grosse. Sa limite supérieure est au niveau de la septième côte sur la ligne axillaire; son bord inférieur, arrondi et dur, peut être palpé lors des profondes inspirations.

En même temps, on constate des signes manifestes de polyarthrite blennorrhagique. Les articulations tibio-tarsiennes, radio-carpiennes, celle des genoux, sont très gonflées et très douloureuses. La peau, à leur niveau, présente des taches érythémateuses analogues à celles que l'on constate sur le tronc et le cou.

Les jours qui suivent l'entrée du malade à l'hôpital, son état reste très grave; l'éruption hémorragique devient plus abondante; un bruit péricardique apparaît. L'ictère augmente surtout d'intensité, les selles sont complètement décolorées, le foie augmente encore de volume.

Ce n'est qu'au bout d'un mois, environ, qu'une amélioration marquée se produit dans l'état général. L'état typhoïde disparaît, les

articulations sont moins douloureuses et moins gonflées; la fièvre cesse, bien qu'il y ait de temps à autre une légère ascension thermique. La rate, le foie diminuent de volume, l'ictère s'atténue progressivement.

Au bout de trois mois, le malade peut quitter l'hôpital avec des ankyloses et des raideurs articulaires, et gardant, de sa maladie générale, une insuffisance mitrale constituée.

Examens bactériologiques. — Pendant le séjour de cet homme à la Clinique de Florence, différents examens bactériologiques ont été effectués :

1° Ensemencement du sang : Le sang pris au coude est ensemencé sur des tubes de bouillon, de gélose, de gélatine, de pommes de terre et sur des tubes de gélose-sérum et de gélose-liquide pleural.

Parmi ces tubes, ceux qui renferment de la gélose-sérum fournissent des colonies isolées de diplocoques qui ne gardent pas le Gram et présentent tous les caractères du gonocoque;

2° Ensemencement du liquide articulaire : Le genou gauche ponctionné, fournit 3 centimètres cubes de liquide lactescent où l'on trouve à l'examen direct des leucocytes contenant de nombreux migroorganismes se décolorant par le Gram et présentant tous les caractères du gonocoque.

Ainsi, dans l'observation qui vient d'être rapportée, nous voyons au cours d'une septicémie gonococcique, vérifiée pendant la vie par l'hémoculture, apparaître dès les premiers jours un ictère extrêmement intense, avec décolorations des matières fécales, augmentation du volume du foie et de la rate, et qui a persisté tant qu'a duré la septicémie.

L'apparition de cet ictère dans le cours de la maladie, son évolution parallèle à cette dernière, indiquent bien qu'il s'agissait d'un ictère gonococcique. La constatation du gonocoque, non seulement dans le liquide de l'arthrite blennorragique, mais dans la circulation générale, rend invraisemblable, pour expliquer la production de l'ictère, toute autre pathogénie que celle de l'élimination du gonocoque par le foie.

4° *Infection syphilitique.* — Il existe une autre variété d'ictère dont la pathogénie doit être, à notre avis, identique à celle des cas que nous venons de rapporter : c'est l'ictère syphilitique secondaire infectieux, dont les recherches de GUBLER, celles de DE LAVARENNE¹, de RENDU² ont bien fait connaître l'existence.

1. DE LAVARENNE : *Thèse de Paris*, 1879.

2. RENDU : *Leçons de clinique médicale*, 1890, t. II, p. 34.

Cet ictère, qui survient en pleine période secondaire, vers le deuxième ou le troisième mois, coïncide presque toujours avec des manifestations cutanées et muqueuses de la syphilis à roséole, syphilides généralisées, papulo-squameuses ou pustuleuses; en un mot avec ce que nous savons être aujourd'hui les déterminations de la septicémie causée par le *Tréponéma pallidum* de Schaudinn.

L'apparition de l'ictère, dans de telles conditions, a toujours fait admettre, par tous les médecins, sa nature réellement syphilitique; d'autant plus qu'alors que la médication habituelle de l'ictère catarrhal échoue dans ces cas, le traitement antisiphilitique produit assez rapidement la rétrocession de l'ictère. Mais la pathogénie même de cette complication a été très discutée. GUBLER l'explique par l'hypothèse un peu trop ingénieuse d'une roséole interne du cholédoque, LANCEREAUX et CORNIL par une adénopathie syphilitique des ganglions du hile du foie.

Aujourd'hui que nous connaissons l'existence de la septicémie syphilitique, et que nous savons d'autre part avec quelle fréquence les germes de toute nature s'éliminent par le foie, il nous paraît évident que l'*ictère syphilitique infectieux rentre dans le groupe des ictères hémato-gènes* et qu'il relève de la localisation, sur le foie et les voies biliaires, des spirochètes en circulation dans le sang¹.

Nous allons voir qu'une observation très intéressante vient confirmer cette pathogénie proposée par M. CHAUFFARD, il y a déjà longtemps : « Il est rationnel de comparer l'ictère syphilitique à ces néphrites secondaires dont les travaux de ces dernières années nous ont montré la fréquence, et d'y voir les résultats d'une détermination viscérale spécifique, d'une véritable hépatite secondaire précocce. L'absence d'autopsie ne permet pas d'en préciser le point de départ ni les lésions². »

Une observation toute récente de MM. RIBADEAU-DUMAS et Poisor vient donner la démonstration à la fois de la nature hémato-gène d'un ictère syphilitique et du processus d'hépatite et d'angiocholite qui est à la base de cet ictère.

1. Bien entendu, cette pathogénie ne s'applique pas à l'ictère syphilitique d'origine hémolytique, dont MM. Gaucher et Giroux ont récemment établi la réalité et la fréquence.

2. CHAUFFARD : Les ictères infectieux bénins. *Traité de médecine*, 1897, t. II, p. 745.

OBS. XIV. — *Un ictère avec hémorragies chez un hérédo-syphilitique. Septicémie à Spirochète pallida.*

(RIBADEAU-DUMAS et POISOT¹.)

X..., 13 jours, est admis à la crèche de l'hôpital Trousseau dans le service de M. Netter, pour ictère avec hémorragie et diarrhée. L'enfant est un prématuré. Sa mère, accouchée au septième mois de sa grossesse, a fait antérieurement deux fausses couches de quatre mois et deux accouchements prématurés de sept mois avec enfants morts. Un seul enfant vivant, actuellement âgé de trois ans, est bien portant.

Le père aurait eu, il y a longtemps, des boutons sur le corps. Sa mère n'aurait jamais été malade et ne présente actuellement aucun signe de syphilis ancienne ou récente.

Le petit malade est devenu jaune au cinquième jour de sa naissance. A la chute du cordon survenue le huitième jour a succédé un suintement sanguin de l'ombilic, qui persiste encore actuellement. Au moment où nous l'examinons, l'ictère est intense, les urines tachent les linges en vert; les matières non décolorées sont verdâtres ou brunes, poisseuses.

L'enfant a eu une épistaxis il y a trois jours et saigne de nouveau du nez quelques heures après son entrée. L'ombilic est le siège d'un suintement sanguin peu abondant mais continu et impossible à arrêter.

Des hémorragies sous-cutanées se manifestent sous forme de larges ecchymoses bleuâtres qui siègent à la nuque, à la région mammaire, au flanc droit et au niveau de la région sterno-mastoïdienne du côté droit. Pas de coryza ni de siphilides apparentes.

Le foie, gros et dur, descend jusqu'à l'épine iliaque. La rate est tuméfiée; pas de ganglions. La température est au-dessous de 34 degrés.

L'enfant meurt vingt-quatre heures après son entrée à l'hôpital. L'autopsie montre un foie volumineux pesant 350 grammes et uniformément teinté en vert. Pas d'oblitération des voies biliaires. La rate, dure, lobée, pèse 30 grammes.

Les capsules surrénales sont petites.

L'examen histologique du foie révèle l'existence d'une hépatite diffuse avec foyer hémorragique et gommes miliaires. Les cellules hépatiques n'ont plus la disposition trabéculaire; chargées de pigments, elles se groupent en amas de quelques éléments circonscrivant un capillicule gorgé de bile. La rate est congestionnée; dans les mailles de la pulpe rouge, on voit une réaction double myéloïde et macrophagique.

Par la méthode de LEVADITI, il est facile d'observer la présence des

1. RIBADEAU-DUMAS et POISOT : *Bulletin de la Société de biologie*, 16 février 1907, p. 247.

spirochètes dans tous les organes étudiés. Dans le foie, ils sont uniformément répandus d'une façon massive dans *les espaces porto-biliaires, les canaux biliaires et dans les lobules, dans le tissu conjonctif et la cellule hépatique*. Par contre, les autres parenchymes, capillaires surrénals, poumon, testicules, reins, ganglions, thymus, histologiquement peu altérés, n'en présentent que par endroit en foyer embolique.

Les cultures faites post mortem, n'ont décelé aucune bactérie pathogène.

Enfin, les lames de sang étalées en couches épaisses et colorées au Giemsa ont montré d'assez nombreux spirochètes.

Dans l'observation précédente, MM. RIBADEAU-DUMAS et POISOT ont pu, par l'examen bactériologique et anatomo-pathologique, fournir la preuve que l'ictère observé chez ce petit malade était bien de nature syphilitique, puisque le spirochète a été retrouvé dans le foie et les voies biliaires, où il existait en très grande abondance et à l'exclusion de toute autre bactérie.

D'autre part, la constatation qu'ils ont pu faire, d'une septicémie à spirochète, montre que, dans ce cas, l'ictère était bien de nature hémato-gène et dû à la localisation sur l'appareil hépatique d'un germe qui existait dans tout l'organisme.

III. — Ictères infectieux bénins primitifs. Ictères catarrhaux infectieux.

Après avoir montré l'origine sanguine, descendante, des ictères graves infectieux et des ictères secondaires aux maladies générales, nous devons établir la réalité de la même pathogénie pour les *ictères infectieux primitifs, bénins et catarrhaux*.

C'est à dessein que nous réunissons dans une même étude ces deux catégories d'ictère : elles sont, étiologiquement, cliniquement et pathogéniquement inséparables. Entre l'ictère catarrhal infectieux le plus léger et le plus transitoire, au cours duquel les symptômes généraux sont à peu près nuls, et l'ictère bénin à forme typhoïde, où la jaunisse, à côté de l'apparente gravité de l'état général, peut sembler un épiphénomène, il y a toutes les transitions, tous les intermédiaires. C'est à propos de ces cas que Trousseau disait de l'ictère ce qui a été dit de bien des maladies : « On ne sait jamais comment il se termine. »

Cette identité de nature entre l'ictère catarrhal et l'ictère infectieux bénin, que M. Chauffard surtout a tant contribué à établir, ressort à l'évidence de l'étude de ces épidémies d'ictère,

contractées à la même source, et dans lesquelles, suivant les degrés de l'infection, on voit la jaunisse revêtir toutes les formes cliniques, jusques et y compris l'ictère grave.

Jusqu'ici, ictères infectieux bénins et ictères infectieux catarrhaux ont été considérés unanimement comme des modalités de l'*angiocholite ascendante*.

Il faut reconnaître que bien des arguments semblaient plaider, au premier abord, en faveur de cette conception.

Les faits qui ont conduit à faire accepter pour les ictères infectieux l'hypothèse d'une infection ascendante sont nombreux et d'ordres divers. Ce sont des faits étiologiques, cliniques, bactériologiques et anatomo-pathologiques.

Tout d'abord, l'observation clinique a montré, depuis longtemps, l'*origine digestive* d'un grand nombre d'ictères infectieux. Tantôt il s'agit de cas sporadiques, où l'on voit l'ictère apparaître à la suite de l'ingestion de substances nocives, tantôt ce sont de véritables épidémies frappant des individus contaminés à la même source.

L'absorption de produits alimentaires avariés, et celle d'eaux impures, sont le plus souvent relatées dans l'étiologie de ces ictères d'origine digestive.

C'est ainsi que dans un cas de HANOT¹, on voit l'ictère succéder à l'ingestion de moules; dans un autre, de RENDU², il survient après l'absorption d'aliments suspects; dans l'épidémie rapportée par FRIEDLER³, et qui frappa 13 sujets, 9 étaient des garçons bouchers, qui avaient ingéré de la viande et de la charcuterie avariées; de même, dans les épidémies d'« intoxications carnées », relatées plus récemment par DRIGALSKI, CONRADI, TRAUTMANN, BONHOFF, SCHOTTMULLER, etc., l'ictère est fréquemment noté chez les malades.

Dans d'autres circonstances, c'est à l'absorption d'eaux impures qu'il faut attribuer l'ictère infectieux. « Les observations sont ici très nombreuses. Ce sont tantôt des cas isolés, tels par exemple que celui rapporté par STIRL⁴ d'un malade qui

1. HANOT : Ictère infectieux bénin à rechute (*Bulletin Société médicale Hôpitaux*, 12 juin 1896).

2. RENDU : Ictère infectieux bénin (*Bulletin Société médicale Hôpitaux*, 12 juin 1896).

3. FRIEDLER : Zur Weilschen-Krankheit (*Arch. f. klin. Med.*, 1888, t. XLII, p. 261).

4. STIRL : *Deutsche med. Wochenschrift*, 1889, n° 39.

tombe dans un égout et avale une grande quantité d'eau, et celui de M. DALCHÉ¹ ayant trait à une femme qui tombe accidentellement dans la Seine et avale également beaucoup d'eau. HAAS (de Prague), PFUHL² (d'Altona), KIRCHNER, JAGER, etc., ont aussi attribué à l'absorption d'eaux malsaines les cas assez nombreux qu'ils ont observés, souvent sous forme de petites épidémies, par exemple chez des soldats s'étant baignés dans un même établissement de bains. On retrouve la même notion étiologique dans l'épidémie rapportée par WORMS en 1855 : quarante-neuf soldats de la garnison de Saint-Cloud furent atteints à la suite d'indigestion d'eau puisée dans une citerne en mauvais état. De même, dans l'épidémie de la caserne de Lourcine décrite par LAVERAN père en 1863, on ne peut incriminer que l'eau puisée dans un réservoir mal entretenu³. »

Dans tous les faits analogues à ceux que nous venons de rappeler, il est bien évident que l'origine digestive de l'ictère ne fait aucun doute. Les germes nocifs, contenus dans les eaux souillées ou dans les viandes avariées, et introduits dans l'intestin, sont bien la cause de l'ictère infectieux consécutif. D'après la conception classique, ces germes déterminent tout d'abord une inflammation gastro-intestinale, et secondairement sa propagation ascendante au cholédoque.

Lorsque l'ictère infectieux succède non plus à l'ingestion de produits bactérifères, mais à l'absorption de substances chimiques irritantes (ictère infectieux *a crapula*, ictère des égoutiers, des tanneurs), son origine digestive paraît encore certaine à la plupart des auteurs. Mais il ne s'agirait plus alors d'une infection venue du dehors (*hétéro-infection*) ; ce sont les germes intestinaux normaux qui, sous l'influence de l'affaiblissement du terrain par l'intoxication préalable, provoqueraient une *auto-infection digestive*, avec propagation aux voies biliaires. « L'origine alimentaire de l'ictère est encore indiscutable ; l'indigestion a eu pour effet d'exalter la virulence des microbes normalement contenus dans l'intestin, et la maladie, primitivement toxique, est devenue secondairement infectieuse⁴. »

1. DALCHÉ : Ictère infectieux à rechute, néphrite (*Bulletin Société médicale Hôpitaux*, 12 juin 1896).

2. PFUHL (*Berlin. klin. Woch.*, 1891, n° 50).

3. GILBERT et FOURNIER : Ictères infectieux (in *Traité de Médecine et de Thérapeutique*, 1903, p. 92).

4. GARNIER : Ictères aigus (in *Les maladies du foie et leur traitement*, 1910, p. 276)

L'évolution clinique des ictères infectieux semble d'ailleurs confirmer pleinement cette manière de voir. Entre le moment où le sujet s'est exposé à l'infection ictérigène, et celui où la jaunisse apparaît, s'écoule une période où les symptômes observés semblent des symptômes gastro-intestinaux. La durée de cette phase préictérique est variable suivant les cas; mais elle est à peu près constante. Tantôt, et le fait se constate surtout dans l'ictère catarrhal, les phénomènes digestifs rappellent ceux de l'embarras gastrique : anorexie, langue saburrale, nausées, vomissements, diarrhée légère; tantôt ils sont plus accentués et éveillent l'idée d'une gastro-entérite aiguë véritable.

Dans tous les cas, ce n'est que cinq, six jours après cette première période que l'ictère apparaît.

Il semble que l'on ait là, par la simple évolution clinique, la preuve de la succession des étapes suivies par l'infection : infection digestive, tout d'abord, puis envahissement des canaux biliaires.

Il est d'ailleurs un symptôme clinique, qui paraît bien établir encore la réalité de cet envahissement du cholédoque : c'est la *décoloration des matières fécales*, si fréquemment observée au cours des ictères infectieux. Il a semblé impossible, en effet, que l'absence de l'excrétion biliaire dans l'intestin ne fût pas en rapport avec une obstruction aiguë du canal cholédoque. « Les obstructions cholédociques aiguës, écrivent MM. CASTAIGNE et CHIRAY, sont principalement réalisées au cours de ce qu'on appelle l'ictère catarrhal ou encore les ictères infectieux bénins. Il n'y a aucun doute que ces cas soient en rapport avec une obstruction du cholédoque¹... *L'ictère, avec décoloration des matières, dépend toujours d'une rétention biliaire*². »

En résumé : l'étiologie nettement digestive de la plupart des ictères infectieux, la constance presque absolue d'une phase gastro-intestinale pré-ictérique, enfin le type de l'ictère, qui est un ictère par rétention, donc d'origine cholédorique, voilà autant d'arguments qui paraissent démontrer l'origine intestinale, ascendante, de l'infection.

1. CASTAIGNE et CHIRAY : *Manuel des maladies du foie et des voies biliaires* (Paris, 1910, p. 711).

2. *Id.*, *ibid.*, p. 712.

..

Il ne nous semble pas qu'aucune des raisons ainsi invoquées possède une valeur décisive.

Tout d'abord les *symptômes digestifs* de la période pré-ictérique, que l'on a considérés jusqu'ici comme traduisant l'infection intestinale localisée, sont certainement dans la majorité des cas, des symptômes de *septicémie*. Quand on relit, dans les observations originales ou dans les traités classiques, la description de cette phase pré-ictérique, il est impossible de ne pas être frappé par sa similitude souvent absolue avec celle d'une autre maladie, qui a été envisagée bien longtemps, elle aussi, comme une infection intestinale, et que l'on sait être aujourd'hui le type des septicémies humaines : la fièvre typhoïde.

« Le début, disent MM. GILBERT et FOURNIER¹, à propos des ictères infectieux bénins, est ordinairement brusque; le malade est pris de frissons et de fièvre; il se plaint d'une céphalalgie parfois intense, de lassitude, de courbature, de douleur dans les membres, de vertiges. Les troubles digestifs sont constants; la langue est saburrale; l'anorexie, absolue; les nausées et les vomissements sont fréquents; il existe une diarrhée bilieuse, ordinairement assez intense. Des phénomènes nerveux se montrent : insomnie, agitation, vertiges. La température oscille entre 38 et 40 degrés. Les urines sont rares, foncées, albumineuses. L'exploration du foie et de la rate montre qu'ils sont tous deux hypertrophiés. Souvent, vers le troisième ou le quatrième jour, apparaît une éruption d'herpès labial. »

L'analogie est plus parfaite encore dans cette forme de l'ictère infectieux bénin que sa ressemblance même avec la fièvre typhoïde a fait appeler le « typhus hépatique ».

« Il existe parfois une période d'incubation assez longue, de douze à quinze jours, en particulier *dans les cas où l'affection est due à l'absorption de certaines eaux*. Le début est le plus souvent assez brusque; le malade est pris de frissons; sa température s'élève rapidement; il se plaint d'une céphalalgie intense et quelquefois de rachialgie; il éprouve une sensation de fatigue, de courbature générale, et des douleurs musculaires. La langue

1. GILBERT et FOURNIER : *Loc. cit.*, p. 98.

est saburrale; l'anorexie, absolue; dans certains cas, des vomissements bilieux se produisent.

« La maladie peut aussi débiter d'une façon insidieuse, par du malaise, de l'anorexie; mais les symptômes acquièrent vite, dans les deux circonstances, toute leur intensité. La température s'élève rapidement à 39 et 40 degrés; la céphalalgie est persistante, parfois très violente; la face est rouge, les conjonctives injectées. L'insomnie est absolue.

« *Les troubles abdominaux manquent à cette période prodromique de l'affection.* L'herpès labial est assez fréquent. L'examen du foie et de la rate montre que ces deux organes sont tuméfiés. Le foie peut cependant paraître normal. Les urines sont souvent albumineuses »¹. Plus tard, l'état typhoïde, les hémorragies, viennent compléter encore ce tableau clinique.

Si nous avons tenu à citer dans leur entier les descriptions précédentes, c'est pour montrer à quel point elles se rapprochent de celle de la septicémie éberthienne. Tout n'y sent pas seulement l'*infection*, comme l'a si bien dit M. Chauffard; tout y sent l'*infection généralisée*, la bactériémie.

On a, d'ailleurs, aujourd'hui la preuve que les « infections digestives » les mieux caractérisées, celles qui succèdent à l'absorption de substances alimentaires avariées, sont, en réalité, dès le début, des septicémies.

En pratiquant systématiquement l'hémoculture, chez les sujets atteints de ces infections, un grand nombre d'auteurs, DRIGALSKI et CONRADI, TRAUTMANN, BONHOFF, SCHOTTMULLER, en particulier, ont constamment décelé dans la circulation générale la présence de bactéries appartenant aux groupes des paratyphiques B et des bacilles Gartner-Aertryck, c'est-à-dire des microbes proches parents de l'Eberth.

On comprend dès lors que l'apparition de l'ictère, dans de semblables conditions, ne puisse être considérée, *a priori*, comme le résultat d'une infection ascendante d'origine intestinale.

Cela ne veut pas dire que la porte d'entrée de la septicémie ne soit pas le tube digestif. L'étiologie de l'affection subsiste tout entière, absolument comme reste établie, malgré nos connaissances sur la septicémie éberthienne, l'origine digestive de la fièvre typhoïde. Mais les lésions produites ne sont plus seule-

1. GILBERT et FOURNIER : *Loc. cit.*, p. 99.

ment des lésions gastro-intestinales; il s'agit d'une infection générale, provoquée par le passage dans la circulation des germes qui ont traversé les parois digestives.

Ainsi, loin de pouvoir être interprétés en faveur de l'origine intestinale ascendante des ictères infectieux, l'étiologie digestive et les symptômes de la période pré-ictérique doivent être rapportés, au contraire, à l'infection septicémique.

Quant à la *décoloration des matières fécales*, observée si fréquemment au cours des ictères aigus, nous pensons qu'on n'est en droit d'en tirer aucun enseignement touchant le mécanisme de l'infection biliaire. Pour la plupart des auteurs, ce symptôme traduit la cholédocite aiguë oblitérante, d'origine intestinale. Rien ne nous paraît moins démontré.

Il faut se rappeler tout d'abord que la décoloration des matières fécales est loin d'être constante dans l'ictère infectieux; dans bien des cas, ce symptôme apparaît très tardivement, alors que l'ictère existe déjà depuis huit, dix ou même treize jours (CHAUFFARD)¹; dans d'autres cas, plus fréquents encore, les matières, au lieu d'être acholiques, sont au contraire hypercolorées. Il est très suggestif, à ce point de vue, de constater que, dans une épidémie contractée à la même source, certains sujets présentent de la décoloration, et d'autres de l'hypercoloration des fèces. Tous ces faits sont inexplicables avec l'hypothèse d'un *catarrhe cholédocien* constant; il nous paraît impossible de comprendre que cette même lésion puisse, suivant le cas, produire une absence ou, au contraire, une exagération de l'excrétion biliaire intestinale.

D'ailleurs, même dans les cas où l'ictère s'accompagne de décoloration des matières, ce symptôme peut être dû à tout autre cause qu'une obstruction cholédocique. C'est là un point que nous développerons longuement, lorsque nous aurons à envisager le mécanisme par lequel se produit l'ictère. Signalons dès maintenant que cette décoloration des selles, dans les ictères aigus, peut être due à deux causes : la rétention intra-hépatique, indépendante de toute obstruction des voies principales, et l'acholie pigmentaire vésiculaire.

Il n'y a, à notre avis, aucun rapport à établir entre les ictères

1. CHAUFFARD : Les ictères infectieux bénins (*Traité de Médecine*, t. III, 1897, p. 752).

chroniques par rétention et les ictères aigus. Dans les premiers, la décoloration des selles est un signe presque pathognomonique d'obstruction cholédocienne; elle n'a, au contraire, dans les seconds, aucune valeur séméiologique.

En résumé, parmi les arguments qui paraissent au premier abord en faveur de l'origine ascendante des ictères infectieux, pas un n'est en réalité démonstratif.

On a considéré jusqu'ici ces affections comme des cholédocites aiguës — secondaires à un catarrhe gastro-intestinal. Nous pensons avoir montré que cette conception ne saurait s'appliquer à la majorité des cas.

1° La phase pré-ictérique, infectieuse, n'est pas une phase *gastro-intestinale* : le fait qu'elle succède très souvent à l'absorption d'eaux impures ou de substances alimentaires avariées ne signifie pas que l'infection soit purement digestive. Les maladies qui se développent dans ces conditions sont des septicémies, du groupe des Salmonelloses. Les symptômes qui traduisent cette phase pré-ictérique ne sont pas non plus des signes purement intestinaux : ce sont ceux des infections sanguines généralisées.

2° La *cholédocite* ne peut être considérée comme le processus habituel de production des ictères infectieux. Elle est inadmissible dans ceux qui s'accompagnent de selles polycholiques; et, dans ceux dont les matières sont décolorées, l'acholie intestinale peut relever d'un tout autre mécanisme : acholie pigmentaire vésiculaire ou rétention biliaire intra-hépatique.

*
*
*

Étant données la fréquence extrême de l'infection descendante, et la nature bactériémique des ictères graves primitifs et des ictères secondaires, il était naturel de se demander si les ictères infectieux bénins et les ictères catarrhaux ne reconnaissent pas, eux aussi, la même origine.

L'origine hydrique si souvent notée dans l'étiologie de ces affections, leur caractère fréquemment épidémique, leur précession habituelle par une phase de symptômes généraux d'ordre septicémique constituaient, avant toute recherche de contrôle, des arguments cliniques en faveur de cette pathogénie.

Mais les recherches bactériologiques seules, et spécialement l'hémoculture, pouvaient en établir le bien fondé.

LEMIERRE, dans sa thèse sur l'Ensemencement du sang pendant la vie, rapportait en 1904 l'observation de quatre malades, atteints d'ictère catarrhal, et chez lesquels l'hémoculture était restée négative. Nous avons relevé, dans le service de M. WIDAL, l'observation de 11 cas d'ictère catarrhal infectieux, dans lesquels la même recherche fut effectuée, et avec un égal insuccès.

Et cependant, malgré cette absence de documents positifs, nous n'hésitions pas, avec LEMIERRE, à rattacher les ictères infectieux bénins et catarrhaux à une infection descendante, d'origine septicémique¹.

La stérilité du sang observée chez les sujets atteints d'ictère catarrhal n'est pas faite, en effet, pour surprendre. Elle est de règle au cours des bactériémies peu intenses et de courte durée. Dans l'arthrite blennorragique, dans la pneumonie même, les cultures du sang restent le plus souvent négatives, lorsqu'elles ne sont pas effectuées dans les toutes premières heures de l'infection; et pourtant ces deux affections sont bien de nature hématogène.

En ce qui concerne les déterminations hépato-biliaires, les recherches que nous avons poursuivies avec LEMIERRE sur l'animal nous ont montré un fait analogue. Chez les animaux soumis à une inoculation intraveineuse d'une dose peu considérable de culture, nous avons vu la bactériémie disparaître très rapidement, et cependant, les voies biliaires n'en étaient pas moins infectées par voie sanguine; elles présentaient dans certains cas des lésions très prononcées, où fourmillait encore le microbe inoculé, alors que depuis longtemps il avait disparu de la circulation générale.

Au cours de l'ictère infectieux bénin, et surtout au cours de l'ictère catarrhal, le peu d'intensité des symptômes généraux témoigne de la faible quantité de microbes qui doivent être en circulation; lorsque apparaît l'ictère, il est logique de penser que la bactériémie a pris fin dans la majorité des cas. En d'autres termes, on est en droit de supposer que les insuccès de l'hémoculture tiennent à l'époque relativement tardive à laquelle elle est pratiquée presque toujours. Aussi n'hésitions-nous pas à écrire avec LEMIERRE : « Il est possible que l'étiologie microbienne

1. LEMIERRE et ABRAMI : Fièvre typhoïde et infection biliaire (*Presse Médicale*, 30 octobre 1907).

des ictères infectieux soit peu à peu établie, grâce à l'examen bactériologique du sang pratiqué d'une façon précoce. »

Depuis cette époque, la démonstration est faite. Dans différents cas d'ictères infectieux bénins et catarrhaux, où la prolongation exceptionnelle de la phase septicémique a permis d'arriver à temps, l'hémoculture est venue déceler la présence de germes dans la circulation générale. Certaines de ces observations ont été plus complètes encore : desensemencements de sang, qui s'étaient montrés positifs au début même de l'affection, sont demeurés négatifs quelques jours plus tard en pleine phase ictérique. Ainsi était confirmée l'opinion que l'étude des infections biliaires nous avait fait défendre, à savoir que les ictères infectieux bénins sont fonction de septicémie, mais que celle-ci n'a le plus souvent qu'une durée éphémère.

Nous allons exposer en détail les faits auxquels nous venons de faire allusion, et qui établissent définitivement la véritable nature des ictères infectieux bénins et catarrhaux. Ils ont eu, en outre, pour résultat de mettre en lumière le rôle prépondérant qui revient, dans l'étiologie de ces ictères, aux bacilles du groupe du bacille d'Eberth : bacille typhique, bacilles paratyphiques, paracolibacilles.

*
* *

L'hypothèse que bien des ictères aigus primitifs, à type d'ictère catarrhal ou d'ictère infectieux bénins, sont dus en réalité à une infection typhique, a été soulevée il y a déjà plusieurs années. De par les seules données de la clinique, MATHIEU et LANDOUZY en France, HAAS, PFUHL, HENNIG en Allemagne, avaient conclu en ce sens.

Mais jusqu'en ces temps derniers, « aucune recherche bactériologique n'avait encore établi cette origine » (GILBERT et FOURNIER).

A l'heure actuelle, des constatations déjà nombreuses permettent de conclure non seulement à la réalité, mais même à la fréquence des ictères infectieux dus au bacille typhique et aux bactéries voisines, paratyphiques et paracolibacilles. Il semble même que ces espèces microbiennes représentent les agents habituels des ictères infectieux bénins, dans nos pays tout au moins.

L'apparition très commune de ces ictères à la suite de l'absorption d'eaux impures (STIRL, DALCHÉ, HAAS, PFUHL, KIRCHNER, JAGER, WORMS, LAVERAN), ou à la suite d'ingestion de substances alimentaires avariées (RENDU, FRIEDLER, DRIGALSKI); leur caractère souvent noté d'épidémicité; leur précession fréquente par une phase de symptômes généraux qui rappellent de tout point ceux de la fièvre typhoïde, sont des arguments généraux qui, avant même tout contrôle bactériologique, militent en faveur de l'origine septicémique de ces ictères, et d'une septicémie particulière : éberthienne ou paratyphique. Nous avons déjà longuement insisté sur ces faits, à propos de la pathogénie générale des ictères.

Mais il existe aujourd'hui une série de faits précis, qui permettent de considérer comme établie cette étiologie typhoïde ou paratyphoïde de certains ictères aigus primitifs. Nous verrons toutefois que les auteurs qui ont contribué à rendre cette notion évidente n'ont pas tous compris de la même façon le mécanisme producteur de ces ictères et que, pour la plupart, c'est encore l'infection ascendante d'origine intestinale qui devrait être incriminée.

Les premières recherches effectuées dans le but de démontrer la nature *éberthienne* ou *paratyphique* de certains ictères aigus, l'ont été à l'aide de la réaction agglutinante de Widal.

On les doit à MM. GILBERT et LIPPMANN pour les ictères éberthiens, à MM. NETTER et RIBADEAU-DEMAS pour les ictères paratyphiques.

1° A la suite des constatations contradictoires de GRUNBAUM, JOACHIM, ESKARELT, KOHLER et KÖNIGSTEIN, sur le pouvoir typho-agglutinant des sérums bilieux, MM. GILBERT et LIPPMANN¹ ont repris en France l'étude de cette question. Ils ont montré que la cholémie, par elle-même, n'exerce aucune action agglutinante sur le bacille d'Eberth, et que la constatation d'une séro-réaction de Widal positive, chez un ictérique, doit faire admettre par conséquent l'origine éberthienne de l'ictère.

C'est ainsi que ces auteurs, examinant trente sujets atteints d'ictères d'intensité variable, en ont trouvé deux, seulement, qui

1. GILBERT et LIPPMANN : De la réaction agglutinante dans l'ictère (*Bulletin de la Société de Biologie*, 26 décembre 1903).

fournissaient une réaction agglutinante manifeste. Ils ont conclu à la nature typhique de ces deux ictères.

Quelque temps après ¹, ils observaient un nouveau cas d'ictère catarrhal, qui semblait bien fait pour légitimer cette hypothèse. L'affection, apparue chez une jeune femme indemne de toute fièvre typhoïde, évolua en trois périodes : une première, *pré-ictérique*, marquée par des symptômes généraux fébriles et des troubles digestifs ; une seconde, *ictérique*, caractérisée par une jaunisse intense, apyrétique ; enfin, une troisième, *post-ictérique*, annoncée par une crise urinaire et qui aboutit à la guérison. La séro-réaction effectuée en pleine phase ictérique, se montra positive ; elle avait presque totalement disparu lorsque la malade quitta l'hôpital.

Des observations analogues, où la nature éberthienne d'ictères catarrhaux a été ainsi établie sur les seules données du séro-diagnostic, ont été rapportées en France par MM. SACQUÉPÉE et FRAS ², dans deux cas où la réaction agglutinante fut positive à 1 p. 750 et à 1 p. 200, et par M. AUDIBERT ³, dont le malade donnait une réaction à 1 p. 40.

Des faits semblables ont été publiés à l'étranger par plusieurs auteurs. Dans certains de ces cas, le taux de la réaction agglutinante était exceptionnellement élevé : tels les deux cas de ROSTOCKI (1 p. 1.000), ceux d'ECKHART (1 p. 1.000), de ZEVI (1 p. 1.000), de RUDOLF MULLER (1 p. 8.000) ;

C'est par des recherches semblables que MM. NETTER et RIBADEAU-DUMAS ⁴ ont conclu à l'« intervention fréquente de bacilles paratyphiques dans l'étiologie des ictères fébriles ».

Contrairement aux auteurs précédents, ils ont effectué le séro-diagnostic de leurs malades, non seulement avec le bacille d'Eberth, mais encore avec les bacilles paratyphiques A et B et le bacille de Gärtner. Leurs recherches leur ont permis de déceler vingt-deux cas d'ictères dus au bacille paratyphique A ou dû au bacille paratyphique B et un au bacille de Gärtner.

Pareille étiologie a été incriminée depuis, et toujours d'après

1. GILBERT et LIPPMANN : De l'ictère catarrhal d'origine éberthienne (*Bulletin de la Société de Biologie*, 23 janvier 1904).

2. SACQUÉPÉE et FRAS : Pathogénie de l'ictère catarrhal ; rôle des bacilles typhiques, etc. (*Bulletin de la Société de Biologie*, 25 novembre 1905, p. 534).

3. AUDIBERT : Ictère pléiochromique éberthien (*Revue de Médecine*, 1909, p. 571).

4. NETTER et RIBADEAU-DUMAS (*Bulletin de la Société de Biologie*, 11 novembre 1905 et 18 novembre 1905, pp. 436 et 450).

les résultats du séro-diagnostic, par MM. SACQUÉPÉE et FRAS¹ et par DEMANCHE².

2° Beaucoup plus importants déjà et plus probants sont les cas où, indépendamment de la réaction agglutinante, des examens bactériologiques ont permis de constater, au cours de l'ictère, la présence du bacille d'Eberth ou des paratyphiques dans les matières fécales. Ce fait apporte la preuve directe que ces microorganismes étaient présents dans le corps des sujets, pendant l'évolution de la jaunisse.

Un de ces cas a été rapporté par MM. SACQUÉPÉE et FRAS, l'autre par M. ETIENNE, de Nancy.

Les premiers de ces auteurs, dans leur « note sur la pathologie de l'ictère catarrhal »³, signalent que chez un malade, indemne de toute fièvre typhoïde, et dont le sérum, au cours d'un ictère catarrhal, agglutinait le bacille typhique à 1 p. 50, la culture des selles permit d'isoler des colonies typiques du bacille d'Eberth.

L'observation d'ETIENNE⁴ est beaucoup plus explicite.

OBS. XV. *Ictère catarrhal éberthien* (Résumée).

(ETIENNE.)

Il s'agit d'un vieillard de soixante-quatre ans, tabétique, hospitalisé depuis seize ans, et qui, depuis treize ans, habite une salle commune où sont souvent soignés des typhiques. Il n'a jamais eu une affection rappelant d'une façon quelconque la plus atténuée des fièvres typhoïdes.

Un matin, il présente du subictère sans augmentation de volume du foie ni de la rate et sans douleur dans l'hypocondre droit. Les urines renferment des pigments biliaires. Les selles ne sont pas décolorées. Il a plusieurs vomissements et éprouve un léger état de fatigue, sans fièvre.

Le lendemain, les vomissements persistent, l'ictère s'accroît; les selles ne sont pas décolorées.

Le surlendemain, pas de vomissements; selles colorées; apyrexie. Quatre jours plus tard, guérison.

Or, la réaction de Widal fut positive à 1/300 et la séro-agglutination avec les bacilles de Noccel et de Gaertner fut positive entre 1/10 et 1/30.

1. SACQUÉPÉE et FRAS : Note sur la pathogénie de l'ictère catarrhal (*Bulletin de la Société de Biologie*, 1905, p. 533).

2. DEMANCHE : L'infection paratyphique des voies biliaires. *Thèse de Paris*, 1906.

3. *Loc. cit.*

4. ETIENNE : Ictère catarrhal éberthien (*Revue médicale de l'Est*, 1908).

Quinze jours plus tard, le malade eut une seconde poussée d'ictère pendant cinq jours; le foie n'augmenta pas de volume, ne fut pas douloureux; les selles ne furent pas décolorées; il y eut un état de malaise général, la température resta une journée à 37°5. Le séro-diagnostic avec l'Eberth fut encore positif.

Le sang, examiné un à deux mois plus tard, donnait toujours la séro-réaction de Widal positive et l'ensemencement permettait d'isoler le bacille d'Eberth.

Une nouvelle séro-réaction faite six mois plus tard, en excellente santé apparente, fut positive à 1/30 et douteuse à 1/100.

La semaine suivante, une crise d'aortite emporte subitement le malade.

A l'autopsie, on trouve une masse d'adhérences englobant la région pylorique, le commencement du duodénum, la partie supérieure du rein droit et la tête du pancréas. On parvint à isoler la vésicule biliaire. Elle était petite, à parois épaissies, et renfermait de nombreux calculs.

Le canal cystique était très court; les canaux hépatiques et cholédoque, quoique engainés par les adhérences, étaient perméables. Le manque d'asepsie pendant la dissection a rendu impossible l'ensemencement des voies biliaires.

Il n'y avait aucune lésion dans les organes voisins.

3° Les faits que nous venons de relater montraient déjà le rôle que jouent les microbes du groupe Eberth dans la production des ictères catarrhaux et infectieux bénins.

A l'époque où ils furent observés, nul ne songeait à mettre en doute l'origine ascendante, intestinale, de ces ictères éberthiens et paratyphiques.

Nous avons dit pourquoi cette origine nous avait paru inadmissible, et comment nous avons été amenés, malgré l'absence d'observations probantes, à voir dans ces ictères infectieux le résultat d'infections hépatiques descendantes.

Aujourd'hui, ces observations existent. Plusieurs auteurs ont pu, en effectuant précocement l'ensemencement du sang dans des ictères catarrhaux et infectieux bénins, mettre en évidence la bactériémie originelle, et élucider ainsi le mode de production de ces affections.

Ces observations, qui constituent des documents des plus précieux, sont dues : à MM. SAVY et DELACHANAL, en ce qui concerne les ictères catarrhaux éberthiens; F. WIDAL, A. LEMIERRE et R. BESNARD, pour les ictères à paracolibacilles; A. LEMIERRE, pour les ictères à paratyphiques B.

L'observation de MM. SAVY et DELACHANAL¹ concerne un jeune homme de vingt ans, entré à l'hôpital pour des symptômes d'embarras gastrique avec température à 39 degrés. « Deux jours après, la température étant progressivement tombée à 37 degrés, un ictère assez foncé s'installa, avec tout le cortège habituel des ictères catarrhaux, en particulier décoloration complète des matières et ralentissement du poulx. L'apyrexie se maintint pendant quatre jours; l'ictère disparut progressivement et, vingt-cinq jours après son entrée, le malade sortait guéri de l'hôpital.

« Le diagnostic d'ictère catarrhal s'imposait. Or, la culture du sang, pratiquée lors de l'entrée, fournit une culture de bacille d'Eberth; en même temps le séro-diagnostic se montrait positif.

« Au bout d'une dizaine de jours, une nouvelle hémoculture restait négative. Au bout de quinze jours, le sérum du malade n'agglutinait plus le bacille typhique. »

Ce cas nous paraît doublement instructif; d'abord, en ce qu'il a permis, grâce à l'ensemencement précoce du sang, pratiqué lors de la phase précictérique, de constater directement l'origine septicémique éberthienne de cet ictère catarrhal; ensuite, en ce qu'il montre bien la courte durée habituelle de la bactériémie, en pareil cas : la culture du sang, positive pendant la période fébrile de la maladie (période digestive des auteurs), s'est montrée au contraire négative dix jours plus tard, en pleine évolution de l'ictère. Nul doute que si le malade était entré à l'hôpital lors de l'apparition de sa jaunisse, la nature exacte de son infection eût presque fatalement échappé à l'investigation.

Dans l'observation suivante, due à MM. WIDAL, A. LEMIERRE et BESNARD², qui concerne un ictère infectieux bénin, on voit l'ictère apparaître vraiment comme un épiphénomène, au cours d'une septicémie paracolibacillaire de longue durée.

Cet ictère infectieux « était apparu chez une femme éthylique

1. SAVY et DELACHANAL : Ictère catarrhal éberthien (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon*, 15 décembre 1908).

2. WIDAL, LEMIERRE et BESNARD. Ictère infectieux bénin au cours d'une septicémie paracolibacillaire (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 17 décembre 1909).

et avait débuté, comme une dothiéntérie, par une période prodromique de fatigue, avec épistaxis, et par des phénomènes généraux caractérisés par de la fièvre, des frissons, de la céphalalgie, de la diarrhée, avec état typhoïde. C'est au bout de quelques jours seulement qu'à ce tableau clinique s'est surajouté l'ictère proprement dit, s'accompagnant de décoloration des matières fécales. Mais cet ictère n'a guère duré que huit jours et s'est effacé, tandis que la fièvre persistait, subissait même d'importantes exacerbations et ne disparaissait que le trente-cinquième jour de la maladie.

« L'hémoculture, pratiquée au moment où l'ictère était le plus intense, a donné un paracolibacille. L'ensemencement du sang, répété après la disparition de l'ictère, mais alors que la température était encore à 40 degrés permit d'isoler de nouveau le même microbe... Ce qui, chez cette malade, a dominé toute la scène clinique, c'est la septicémie, ayant débuté, nous le répétons, comme la fièvre typhoïde, ayant évolué comme elle et s'étant terminée, comme elle, avec des ébauches de rechutes. Au milieu de ce tableau d'infection générale grave, l'ictère ne s'est montré que comme un symptôme secondaire et assez fugace; il n'a pas sensiblement influé, semble-t-il, sur la marche générale des accidents qui, ayant commencé avant lui, se sont poursuivis après sa disparition. Néanmoins, si l'on doit classer cette observation dans un cadre pathologique particulier, il paraît indiqué de la désigner sous le nom d'ictère infectieux bénin à forme typhoïde; peut-être même doit-on la rapprocher de la variété décrite par M. MATHIEU sous le nom d'ictère infectieux à rechutes; il est vrai que si les rechutes ont eu lieu, elles ont été tout à fait transitoires et l'ictère n'a pas fait partie de leur complexus symptomatique. Il est peut-être irrationnel d'élever ici l'ictère à la dignité de symptôme principal, et notre cas pourrait être dénommé « septicémie paracolibacillaire avec « ictère ». Mais nous préférons nous conformer à l'usage et employer la terminologie habituelle. Dans le cas qui nous occupe, la pathogénie de l'ictère ne nous paraît pas douteuse. C'est un ictère hématogène résultant de la localisation au niveau de l'appareil hépatobiliaire d'un micro-organisme, apporté par la circulation sanguine et que l'hémoculture nous a permis de déceler » (WIDAL, LEMIERRE et BESNARD).

OBS. XVI. — *Ictère infectieux bénin au cours d'une septicémie paracolibacillaire.*

(WIDAL, LEMIERRE et BESNARD.)

D..., âgée de trente-huit ans, ménagère, entre à l'hôpital Cochin le 28 septembre 1909, atteinte d'ictère et de phénomènes infectieux.

Cette femme ne présente aucun antécédent héréditaire ou personnel notable, en dehors de symptômes manifestes d'éthylisme (cauchemars, pituites matutinales, tremblement des mains); elle avoue, du reste, facilement ses habitudes d'intempérance.

C'est le 20 septembre qu'elle a dû s'aliter pour la maladie qui l'amène actuellement à l'hôpital. Depuis quelques jours déjà elle se sentait fatiguée, courbaturée, et elle avait eu plusieurs épistaxis. Le jour où elle a pris le lit sont apparus de la céphalalgie, des vomissements, de la diarrhée et de violents frissons.

Le 26 septembre, on fait remarquer pour la première fois à la malade qu'elle a la jaunisse, celle-ci s'accroît et l'état général devient de plus en plus mauvais; la malade a des métrorragies peu abondantes. Elle se décide à entrer à l'hôpital.

Au moment de son entrée, deux phénomènes sont particulièrement frappants : l'état typhoïde et l'ictère.

La malade reste étendue dans le décubitus dorsal, somnolente, est prostrée, et il est difficile de lui arracher quelques paroles.

L'ictère est intense; les téguments sont colorés en jaune foncé; les conjonctives sont jaune d'or. Les urines sont rares (700 centimètres cubes en vingt-quatre heures), de couleur acajou; elles donnent la réaction de Gmelin; elles ne contiennent pas d'albumine, mais la diazo-réaction est positive.

Les matières fécales ne sont pas franchement mastic, mais d'un jaune citron très pâle. Le sérum sanguin est jaune verdâtre foncé. Les pigments biliaires dosés au cholémimètre de Gilbert donnent une quantité de 1/6200 de bilirubine. La résistance globulaire recherchée avec le sang total et les hématies déplasmatisées donne :

$$R_1 = 42$$

$$R_2 = 36$$

$$R_3 = 22$$

La langue est sèche et rôtie; les lèvres sont fuligineuses.

L'abdomen est météorisé; il y a du gargouillement et un peu de sensibilité dans la fosse iliaque droite.

Le foie ne paraît pas hypertrophié, mais il existe un peu de douleur à la pression au-dessous des fausses côtes droites.

La matité splénique est perceptible sur cinq travers de doigt.

La température est à 40 degrés.

Le pouls est dicrote et bat à 104 par minute.

La tension artérielle est à 16.

L'appareil respiratoire ne présente rien d'anormal.

La malade présente de l'insomnie, ainsi que du délire nocturne. Les réflexes sont normaux ; il n'existe ni signe de Kernig, ni raideur de la nuque. La céphalalgie, très intense pendant les premiers jours, a maintenant disparu.

Les métrorragies ne se sont pas renouvelées depuis l'entrée de la malade à l'hôpital.

Pendant les jours suivants, l'ictère diminue progressivement et disparaît.

Le 3 octobre. En même temps, l'état général s'améliore ; la langue redevient humide, les selles sont moins fréquentes et plus colorées. La malade est moins abattue.

Le 4 octobre, la température étant descendue le matin à 38 degrés, l'amélioration est plus sensible encore ; il n'y a plus de diarrhée, plus de douleur hépatique, plus d'ictère. Les urines sont plus abondantes et ne contiennent plus que de l'urobiline. Le soir, la température remonte à 39 degrés.

Le 5 octobre, la température atteint 39°2 le matin et 40 degrés le soir. La malade est de nouveau prostrée ; il y a de la diarrhée, mais l'ictère ne reparait pas.

Le 7 octobre, la température du matin descend à 37 degrés pour remonter le soir à 39 degrés. Mais, à partir de ce moment, l'état général ne cesse d'être bon, bien que la malade présente de temps à autre des selles diarrhéiques jaune pâle et que l'on note encore le 16 octobre une ascension thermique à 39 degrés et le 21 octobre une ascension à 39°7. Le volume de la rate ne dépassait pas deux travers de doigt le 8 octobre et la matité splénique a disparu les jours suivants.

L'examen du sérum sanguin pratiqué le 16 octobre a permis d'y déceler encore des pigments biliaires.

Le 25 octobre, la malade, dont la température oscille depuis le 21 entre 37 et 38 degrés et qui se sent très bien, sort de l'hôpital sur sa demande.

Examens bactériologiques. — Troisensemencements de 20 centimètres cubes de sang en ballons d'eau peptonée ont été pratiqués, le 29 septembre, le 5 et le 16 octobre.

Le dernier seul a été stérile.

Dans les deux premiers ballons s'est développé, au bout de vingt-quatre heures, un bacille court, extrêmement mobile, ne prenant pas le gram.

Ce microbe donne sur gélose des colonies ressemblant beaucoup à celles du bacille d'Eberth. Il fait virer le rouge neutre. Il fait fermenter le maltose et le saccharose ; il est par contre sans action sur le lactose, le glucose, le raffinose, la glycérine, la mannite, la galactose. Il ne coagule pas le lait. Il ne donne pas la réaction de l'indol ; tout au plus obtient-on à chaud une très légère teinte rosée.

Ce bacille fut agglutiné :

A 1 p. 40, par le sérum d'un typhique agglutinant le bacille d'Eberth à 1 p. 400 ;

A 1 p. 10, par un sérum agglutinant le bacille paratyphique B à 1 p. 5.000.

Par contre, le sérum de notre malade agglutina son propre bacille :

A 1 p. 100, le 29 septembre ;

A 1 p. 900, le 4 octobre ;

A 1 p. 1.200, le 8 octobre ;

A 1 p. 2.000, le 16 octobre.

Ce même sérum agglutinait le bacille d'Eberth à 1 p. 10 et se montrait dénué de tout pouvoir agglutinant envers les bacilles paratyphiques A (LEMIERRE) et B (WIDAL-NOBÉCOURT).

Le microbe isolé chez cette malade s'est montré très virulent pour le lapin, qui succombait au bout de trente-six heures après inoculation d'un demi-centimètre cube de culture en bouillon dans la veine marginale de l'oreille. Il était par contre dénué de toute virulence envers la souris.

Ce paracoli-bacille s'est donc montré d'emblée distinct du bacille d'Eberth en faisant virer le rouge neutre, et distinct du coli-bacille par l'absence de production d'indol. Mais il s'éloignait également de ces deux premiers bacilles, ainsi que des bacilles paratyphiques, en raison de son action sur les sucres :

En effet, il n'a fait fermenter que le saccharose et le maltose, restant notamment sans action sur le lactose.

Cette bactérie appartient néanmoins au groupe colityphique ; elle a déterminé, comme c'est la loi pour les bactéries de ce groupe, l'apparition de propriétés agglutinantes dans le sérum de notre malade ; ces propriétés agglutinantes se sont progressivement accrues à mesure que l'affection évoluait, si bien qu'au vingt-sixième jour, le taux agglutinatif atteignait 1 p. 2.000. Ce pouvoir agglutinant se limitait strictement au bacille isolé du sang, et d'autre part ce bacille n'était aucunement influencé par un sérum typhique.

Une dernière observation, que nous devons à l'obligeance de notre ami A. LEMIERRE (1), va nous montrer un nouveau cas d'ictère infectieux bénin, atténué, dans lequel l'ensemencement du sang, effectué dès le début, a encore permis de mettre en évidence la bactériémie prémonitoire. Il s'agit, cette fois, d'une bactériémie à bacille paratyphique B.

Ce cas est important encore à un autre point de vue : comme dans celui de MM. SAVY et DELACHANAL, la bactériémie n'a eu qu'une durée transitoire, et l'hémoculture, positive au début, est restée stérile quelques jours plus tard, en pleine phase ictérique. Ici encore, par conséquent, c'est la précocité seule de

(1) Cette observation, encore inédite, sera publiée prochainement dans les *Bulletins de la Société médicale des Hôpitaux*.

l'examen bactériologique du sang qui a permis de reconnaître la nature véritable de l'ictère.

OBS. XVIII. — *Ictère infectieux bénin à paratyphique B.*

(A. LEMIERRE.)

R... (Jeanne), vingt-huit ans, cuisinière, sans antécédents remarquables, et se trouvant au huitième mois d'une grossesse qui évolue normalement, est prise pendant l'après-midi du 5 août 1910 d'un frisson qui disparaît rapidement, puis de malaise général, de courbature, de céphalalgie : en même temps apparaît un violent mal de gorge.

Le 6 août surviennent des vomissements bilieux et alimentaires. La courbature et les douleurs dans la continuité des membres se prononcent.

Le 7 août : la malade garde le lit. Elle a de nouveaux vomissements.

Le 9 août. La malade, qui était constipée depuis le début des troubles morbides, prend une purgation qui amène des évacuations diarrhéiques persistant encore les jours suivants.

Le 10 août, Jeanne R... entre dans le service de médecine de la Maternité.

La malade se présente étendue sur le dos, le facies prostré, les yeux à demi fermés, dans une attitude de lassitude générale. Les pommettes sont rouges et amincies ; mais on constate au niveau de la face et des conjonctives une teinte ictérique peu accentuée que la malade dit n'avoir été remarquée ni par elle, ni par son entourage.

Cette teinte ictérique légère s'étend sur toute l'étendue des téguments, qui sont de plus le siège d'une desquamation ichtyosique, existant depuis très longtemps, d'après la malade. Celle-ci est une femme de haute taille, robuste et bien constituée. Température, 38°7. A l'examen de l'abdomen, on remarque l'existence de quelques papules rougeâtres, saillantes, nettement différentes des taches rosées de la fièvre typhoïde.

L'utérus dépasse d'un large travers de main la ligne ombilicale. Les mouvements du fœtus sont nettement perçus.

L'état de l'utérus contrarie l'examen des organes abdominaux. Le foie ne peut être perçu : il ne paraît pas dépasser le rebord des fausses côtes. La rate n'est pas percutable. On constate une rougeur diffuse du pharynx avec présence de mucosités concrétées à la paroi postérieure.

L'examen de l'appareil respiratoire est négatif.

Le pouls est à 100 par minute. Le cœur est normal.

La céphalalgie très intense au début est maintenant très atténuée. Les réflexes sont normaux.

Les urines sont de couleur acajou ; elles donnent une réaction de Gmelin très accentuée ; pas d'albuminurie ni de sucre.

Traitement. — Régime lacté absolu. Lactose. Lavements froids.

Le 11 août. Température : matin, 38°8 ; soir, 39°7.

Dans la journée, un vomissement bilieux abondant. Le lavement amène une selle diarrhéique verte.

Le 12 août. Température : matin, 37°7 ; soir, 39 degrés.

L'ictère des téguments et des conjonctives est plus accentué.

La céphalalgie a disparu. La malade a éprouvé pendant la nuit des douleurs assez vives au niveau de l'hypocondre droit. La pression au-dessous des fausses côtes droites est douloureuse.

Le 13 août. Température : matin, 38 degrés ; soir, 39°3. Pouls, 96.

Les phénomènes douloureux persistent. Même état.

Examen du sang :

Globules rouges	3.750.000
Globules blancs	13.000
Polynucléaires neutrophiles.	70,7 p. 100
Polynucléaires éosinophiles.	0
Grands et moyens mononucléaires.	24,3 p. 100
Lymphocytes	5 p. 100

Le 14 août. Température : matin, 38°4 ; soir, 39°5. Pouls, 90.

Même état. Selles verdâtres. Un vomissement bilieux.

Le 15 août. Température : matin, 37°6 ; soir, 38°8. Pouls, 96.

La malade se sent mieux. L'ictère est stationnaire.

Les douleurs dans la région hépatique ont presque disparu.

Les urines, qui étaient au-dessous de 1 litre, ont monté à 1 lit. 750.

Le 16 août. Température : matin, 37°7 ; soir, 39 degrés. Pouls, 100.

Ictère des téguments stationnaires. Urines moins foncées.

Examen du sang :

Globules rouges	3.600.000
Globules blancs	8.000
Polynucléaires neutrophiles.	73,8 p. 100
Polynucléaires éosinophiles.	0
Grands et moyens mononucléaires	21,9 p. 100
Lymphocytes	3,7 p. 100
Myélocytes basophiles.	0,0 p. 100
Globules rouges nucléés.	1 p. 100

Le 17 août. Température : matin, 38 degrés ; soir, 39 degrés. Pouls, 93.

Le 18 août. Température : matin, 38 degrés ; soir, 39 degrés. Pouls, 90.

Vomissements alimentaires. La malade a des sueurs abondantes.

Les urines sont à 1 lit. 800. La réaction de Gmelin a disparu ; on trouve de l'urobiline en abondance.

Le 19 août. Température : Matin, 37°2 ; soir, 38°4.

Sueurs abondantes. La malade commence à maigrir d'une façon très manifeste. L'appétit reparait et le malade réclame à manger.

Urines, 1 lit. 500. Urobilinurie abondante.

Le 20 août. Température : matin, 37°7 ; soir, 38°4. Pouls, 90.

Urines, 1 lit. 850. Urobilinurie.

Ictère moins accentué.

Examen du sang :

Globules rouges	3.375.000
Globules blancs	6.000
Polynucléaires neutrophiles.	66,1 p. 100
Polynucléaires éosinophiles.	0
Grands et moyens mononucléaires	26,4 p. 100
Lymphocytes	5,3 p. 100
Myélocytes neutrophiles	1 p. 100
Myélocytes basophiles.	0,4 p. 100
Globules rouges nucléés	0,8 p. 100

Le 21 août. Température : matin, 37°2 ; soir, 38°2.

Le 22 août. Température : matin, 36°8 ; soir, 37°8. Pouls, 78.

Urines, 2 litres. L'urobilinurie a disparu.

L'ictère des téguments a presque disparu.

Le 23 août. Température : matin, 36°8 ; soir, 37°8. Pouls, 78.

Urines, 2 litres. Amélioration accentuée.

Examen du sang :

Globules rouges	3.800.000
Globules blancs	4.000
Polynucléaires neutrophiles.	63,5 p. 100
Polynucléaires éosinophiles	0
Grands et moyens mononucléaires	34,7 p. 100
Lymphocytes	0,4 p. 100
Myélocytes neutrophiles	0,3 p. 100
Globules rouges nucléés	0,7 p. 100

Le 24 août. — Température : matin, 36°8 ; soir, 37°6.

La malade se plaint de souffrir de la gorge. Rougeur diffuse du pharynx.

L'appétit est bon. On commence à alimenter la malade.

Le 25 août. Température : matin, 36°8 ; soir, 37°6.

Le 26 août. Température : matin, 36°6 ; soir, 37°2.

A ce moment, la malade peut être considérée comme guérie.

Il ne persiste qu'un peu de subictère conjonctival. L'amaigrissement est très prononcé.

Les 2, 3, 4 et 5 septembre, la malade présente des douleurs abdominales assez vives, accompagnées d'expulsion de muco-membranes : mais sans phénomènes généraux.

Examens bactériologiques.

Le 11 août. — 6^e jour de la maladie. Ensemencement de 20 centimètres cubes de sang répartis dans 2 ballons de 100 centimètres cubes de bouillon.

Au bout de quarante-huit heures, dans un des ballons, culture pure d'un bâtonnet très mobile.

Ce bâtonnet fait virer le rouge neutre. Il ne fait pas fermenter le lactose. Il fait fermenter le galactose, le levulose, la mannite, le glucose, le maltose, l'arabinose et la dulcitate. Il ne donne pas d'indol.

Le sérum de la malade agglutine :

Son propre bacille à	1/100
Le paratyphique B à	1/100
Le bacille d'Eberth à	1/10
Le paratyphique A	0
Le bacille Widal, Lemierre et R. Bénard (ictère).	0

Le 16 août. Ensemencement de 15 centimètres cubes de sang dans deux ballons de 100 centimètres cubes de bouillon.

Les deux ballons restent stériles.

Le sérum de la malade agglutine : son propre bacille à	1/800
— le b. paratyphique B à	1/800

L'observation précédente est, on le voit, très comparable à celle de MM. WIDAL, LEMIERRE et BESNARD. Ici encore, c'est après une phase prodromique de symptômes généraux : frissons, courbature, céphalalgie, vomissements, phase fébrile d'une durée de six jours, que l'ictère fait son apparition. Cette période préictérique est bien une période de septicémie, car l'hémoculture, pratiquée à ce moment, fournit un bacille paratyphique du type B. L'ictère apparaît donc très nettement comme un épisode hépatique de cette septicémie, comme une détermination secondaire de l'infection sanguine.

Au bout de quelques jours, les symptômes généraux s'amendent progressivement et, tandis que la jaunisse persiste, un nouvel ensemencement du sang reste cette fois stérile.

On voit, par les observations que nous venons de rapporter, combien s'éclaire la pathogénie de ces ictères infectieux, bénins et catarrhaux. Quelle que soit la porte d'entrée de l'infection (et il semble bien que ce soit le plus souvent le tube digestif), l'acte essentiel et primitif, c'est l'envahissement de la circulation générale, la septicémie. C'est elle qui, dès l'origine, et avant l'apparition de l'ictère, domine la scène clinique ; l'hémoculture, effectuée à ce moment, vient établir la réalité de ce fait ; elle prouve l'exactitude de cette idée, que nous avons exprimée au début de ce chapitre : *la phase préictérique n'est pas une phase gastro-intestinale, c'est une phase bactériémique.*

Tantôt, comme cela se voit dans l'ictère catarrhal, cette bactériémie prémonitoire est de courte durée : alors la phase préictérique se réduit au minimum ; les symptômes généraux

sont à peine accusés, et la température tombe, dès qu'apparaît l'ictère. Celui-ci peut sembler, en pareil cas, résumer toute la maladie. Mais il n'en est pas moins le résultat d'une infection hépatique par voie descendante, et si les recherches bactériologiques sont suffisamment précoces, elles peuvent parvenir à déceler l'infection générale préictérique (obs. de MM. SAVY et DELACHANAL).

Dans d'autres conditions, l'invasion du sang par les microbes revêt une allure plus sévère et se prolonge plus longtemps : c'est alors l'ictère infectieux bénin, dont les premiers stades rappellent de tous points la septicémie éberthienne. Mais, même dans ces cas, la bactériémie ne paraît pas durer autant que l'ictère, et lorsque les phénomènes généraux ont cessé, la culture du sang reste négative (obs. de M. LEMIERRE).

Enfin, il peut arriver que par son intensité et surtout par sa persistance, l'infection septicémique réalise en entier le tableau de la fièvre typhoïde, à tel point que, l'ictère mis à part, les deux maladies deviennent entièrement superposables. Phase d'invasion progressive, aboutissant peu à peu à l'état typhoïde avec hyperthermie, splénomégalie, symptômes abdominaux ; période d'état plus ou moins longue, où se retrouvent tous les phénomènes précédents ; période de déclin, parfois irrégulière et entrecoupée de reprises fébriles ; c'est le cycle de la typhoïde, c'est aussi celui des ictères infectieux bénins « à forme typhoïde ». Ici l'ictère peut nettement apparaître comme un symptôme accessoire et contingent au cours d'une septicémie prolongée ; témoin le cas de MM. WIDAL, LEMIERRE et BESNARD, où l'infection sanguine, qui a précédé l'ictère, lui survit manifestement.

Toutes ces variétés se tiennent étroitement ; elles forment comme les anneaux d'une même chaîne. Certaines se traduisent avant tout par l'ictère ; d'autres, par les symptômes septicémiques. Questions de durée et d'intensité de l'infection sanguine.

Dans tous les cas que nous venons d'étudier, c'est de bacilles du groupe Eberth-Coli que relevait l'ictère infectieux. Il semble, en effet, comme déjà l'avait fait voir la recherche de la réaction agglutinante, que ces germes soient les principaux agents des ictères infectieux primitifs, du type bénin.

Mais ils n'en sont certainement pas les agents exclusifs. Les

mêmes recherches de séro-agglutination tendent déjà à le prouver, car nombreux sont les ictères, catarrhaux ou infectieux bénins, qui ne fournissent de réaction agglutinante ni avec le bacille typhique, ni avec les bacilles apparentés. L'étude des autres variétés d'ictère établit d'autre part cette diversité d'origine. Nous avons rapporté de nombreux cas d'ictères graves, dus au staphylocoque doré, au pneumocoque, au streptocoque, au *b. perfringens*. Nul doute que ces mêmes agents puissent intervenir, dans l'étiologie des ictères infectieux bénins.

L'étude bactériologique que nous venons d'entreprendre a précisément pour résultat de rétablir une unité absolue entre toutes les variétés de l'ictère infectieux. Les divisions en ictères graves et ictères bénins, ictères primitifs et ictères secondaires, sont, au point de vue pathogénique, dénuées de fondement. L'ictère infectieux, quelle que soit sa forme clinique, est fonction de bactériémie, et le même microbe, suivant sa virulence, la diversité et la gravité de ses localisations, l'état organique et fonctionnel du terrain qu'il attaque peut, sans aucun doute, réaliser l'ictère grave mortel, ou l'ictère catarrhal le plus atténué.

II

La physiologie pathologique de l'ictère.

Une question nous reste à résoudre : celle du mécanisme par lequel l'infection hémotogène donne naissance au symptôme ictère.

Jusqu'ici, une lésion a surtout été incriminée : l'angiocholite, à tel point que, dans certains traités classiques, c'est au chapitre des angiocholites aiguës que sont décrits les ictères infectieux.

Lorsqu'il s'agit d'ictères catarrhaux ou d'ictères infectieux bénins, on admet que l'angiocholite reste localisée aux grosses voies extra-hépatiques, et particulièrement au canal cholédoque. Sous l'influence du catarrhe muqueux, propagé par voie ascendante de l'intestin à la voie biliaire principale, il se produirait soit une tuméfaction inflammatoire des parois cholédociennes, soit une sécrétion exagérée de mucus concrété sous forme de « bouchon ». Dans les deux cas, la lésion caractéristique est la

cholédocite ; dans les deux cas, c'est elle qui donne naissance à la rétention biliaire. Dans les formes plus sévères de l'ictère infectieux, c'est à l'intérieur du foie, sur les vaisseaux biliaires du parenchyme que siègerait l'angiocholite ; et ici encore, c'est de leur obstruction inflammatoire que relèverait la rétention biliaire.

Nul ne songe à mettre en doute la réalité et même la grande fréquence de l'angiocholite, au cours des ictères infectieux.

Nous avons montré, dans la première partie de ce travail, que l'infection descendante en reproduit expérimentalement toutes les variétés aiguës et chroniques. Dans les ictères aigus de l'homme, pareilles lésions sont d'observation courante, et nous avons même vu, dans le cas de M. ARDIN-DELTEIL, l'infection pneumococcique hématogène réaliser une véritable cholédocite aiguë descendante.

Mais on est en droit de se demander si l'angiocholite est bien la cause nécessaire, la condition de production *sine qua non* de l'ictère, ou si elle ne représente pas, dans bien des cas, une altération accessoire et contingente. C'est là une opinion que nous avons développée en partie avec M. WIDAL, à propos d'un cas d'ictère grave infectieux, et avec MM. RICHEL FILS et MONOD, à propos d'un cas d'ictère secondaire à une septicémie puerpérale à streptocoques.

Les arguments qui nous paraissent venir à l'appui de cette conception sont les suivants :

I. — Tout d'abord, *l'angiocholite, aussi bien intra-hépatique qu'extra-hépatique, peut faire complètement défaut, même dans les ictères infectieux qui s'accompagnent du syndrome de rétention le plus accentué.*

a. Pour ce qui est de *l'angiocholite extra-hépatique*, de la cholédocite, il est bien évident qu'elle ne peut engendrer l'ictère que si l'obstruction de la lumière du canal est suffisante pour empêcher l'écoulement de la bile dans l'intestin.

α) Or, si pareille angiocholite se retrouvait à la base de tout ictère catarrhal, de tout ictère infectieux bénin, il deviendrait impossible de comprendre que l'aspect des matières pût être aussi variable qu'il l'est dans ces affections. Si la décoloration des matières cadre bien avec l'hypothèse d'une cholédocite, leur coloration normale, et à plus forte raison leur hypercholie sont par contre absolument incompréhensibles par ce mécanisme. Or, ces

derniers aspects des selles sont loin d'être exceptionnels au cours des ictères aigus. Tantôt on voit l'acholie intestinale n'apparaître que très tardivement (au treizième jour de la jaunisse, chez un malade de M. CHAUFFARD); tantôt on assiste à des alternatives de décoloration et de recoloration des fèces, comme dans les cas d'ictère catarrhal prolongé rapportés par M^{lle} HERZENSTEIN; tantôt l'ictère ne modifie en rien l'aspect des matières; tantôt enfin il y a, dès le début, une hypercholie intestinale manifeste. Or, il est très suggestif de constater que ces différentes modalités s'observent parfois chez des malades qui ont contracté l'ictère à la même source, et chez lesquels, par conséquent, le même processus anatomique doit présider à l'éclosion des accidents. Il faudrait donc admettre que la cholécyste aiguë oblitérante pût, selon les cas, déterminer soit la décoloration, soit l'hypercoloration du contenu intestinal.

β) D'ailleurs, même lorsque l'ictère infectieux s'accompagne d'une acholie intestinale totale, la jaunisse et la décoloration des selles peuvent relever d'un tout autre mécanisme que l'obstruction aiguë du cholédoque.

Celle-ci peut se rencontrer, bien évidemment; l'observation récente d'EPINGER en fait foi. Chez une jeune femme, atteinte d'ictère catarrhal, et qui, dans un accès de manie aiguë, se donna la mort, cet auteur trouva l'extrémité inférieure du cholédoque oblitérée, de dehors en dedans, par l'hypertrophie d'un amas lymphoïde volumineux. Mais pareille constatation représente jusqu'ici un document unique et l'on peut lui opposer une série d'observations, dans lesquelles, malgré l'existence d'un ictère par rétention typique, les voies biliaires extra-hépatiques furent trouvées absolument perméables, indemnes de toute obstruction, extrinsèque ou intrinsèque.

Des autopsies déjà anciennes d'ictères infectieux bénins ont été rapportées par HUBER, BRODOWSKI et DUNIN, MAUWERCK, WASSILIEF, MAZOTTI; des autopsies d'ictères infectieux graves ont été relatées par FRERICHS, ZENKER, HANOT, BOIN, BABÈS; dans aucun cas, on ne trouve mentionnée l'obstruction du cholédoque. Au contraire, la plupart des observations signalent l'affaissement de la vésicule biliaire, sa vacuité presque complète, et c'est la preuve que l'obstacle à l'écoulement de la bile ne siégeait pas au-dessous de la vésicule. Il en est de même pour les cas d'ictères typhoïdiques relatés par SABOURIN, par FR. EHRLICH, par CARLISLE et

MARTIN, des cas d'ictères parapneumoniques observés par ANDRAL, LÉPINE, EMERY, PILLIET, BONNET, ROBIN et TEISSIER, MARCEL LABBÉ, DOMINICI, etc.

Dans des observations récentes d'ictères infectieux de toute nature, où l'on a pris soin d'explorer minutieusement tout l'arbre biliaire, pareille perméabilité des grosses voies d'excrétion a été constatée. C'est ainsi que chez le malade atteint d'ictère grave infectieux, dont nous avons publié l'observation avec M. WIDAL (v. obs. I, p. 49), l'ictère, pendant la vie, avait revêtu une intensité absolument exceptionnelle; les matières fécales étaient complètement décolorées, et l'on notait en même temps tous les signes de la rétention biliaire. L'autopsie, pratiquée dans des conditions particulièrement favorables, et suivant une technique très minutieuse, nous a permis de constater l'absence de toute obstruction des voies extra-hépatiques. Celles-ci étaient d'ailleurs vides de bile; la vésicule biliaire, affaissée, ne contenait qu'une petite quantité de liquide résiduel, adhérent à ses parois: c'est donc à l'intérieur du foie que siégeait la rétention.

Le même état de perméabilité du cholédoque a été constaté par MM. QUÉNU et JOLTRAIN, dans les deux cas d'ictère infectieux à pneumocoques et à streptocoques qu'ils ont rapportés (v. obs. II et III p. 67). Enfin, nous l'avons retrouvé nous-même, avec RICHET FILS et MONOD, chez notre malade, atteinte d'ictère à streptocoques (v. obs. XII, p. 110) et avec LEMIERRE, dans nos trois cas d'ictère pneumococcique (v. obs. VII, VIII, et IX p. 97). Chez tous ces sujets, il s'agissait d'ictère « par rétention », avec décoloration complète des matières fécales.

Enfin, il n'est pas inutile de rappeler que dans la fièvre jaune, ce type de l'ictère infectieux primitif, l'absence de lésions des grosses voies biliaires est la règle absolue.

Nous pouvons donc conclure de tous ces faits que la *cholédocite aiguë est absolument exceptionnelle au cours des ictères infectieux*, et que même pour ceux qui s'accompagnent d'une décoloration complète des matières, ce n'est pas dans un obstacle extra-hépatique qu'il faut chercher la cause de la rétention biliaire.

b. Il y a longtemps déjà que RENVERS, PORTER, HANOT, frappés précisément par l'intégrité habituelle des voies biliaires extra-hépatiques dans les ictères aigus, ont rapporté la rétention biliaire à une lésion intrahépatique.

Cette lésion est-elle l'angiocholite? Nous ne le pensons pas. D'une part, en effet, l'angiocholite intra-hépatique peut faire complètement défaut, chez des malades qui pendant la vie ont présenté l'ictère le plus accentué. D'autre part, cette angiocholite peut être très marquée, à l'autopsie de sujets qui n'ont pas présenté trace d'ictère.

Chez le malade atteint d'ictère grave staphylococcique, que nous avons observé avec M. WIDAL, l'angiocholite, aussi bien extra qu'intra-hépatique, était totalement absente. Les coupes nombreuses, pratiquées en des régions très différentes de l'organe, montraient partout des canalicules biliaires en état de parfaite intégrité; leur lumière était vide; leurs parois étaient intactes, avec un épithélium de revêtement remarquablement conservé; autour d'eux n'existait pas la moindre infiltration leucocytaire. Cet aspect si particulier des canalicules biliaires, dont on peut se rendre compte par les figures ci-jointes, contrastait avec l'intensité absolument exceptionnelle de l'ictère et la décoloration complète des selles pendant la vie. La lésion caractéristique, dans ce cas, n'était pas l'angiocholite, qui faisait complètement défaut, mais l'hépatite diffuse, d'un type particulier.

Nous avons retrouvé cette même absence complète d'angiocholite chez notre malade, morte d'ictère infectieux à streptocoques. Sur les coupes du foie, dont le parenchyme était altéré par l'autolyse cadavérique, les canalicules biliaires, parfaitement conservés, montraient partout une lumière perméable, un épithélium en place, une absence totale d'infiltration lymphoïde.

De tels faits nous semblent très instructifs. Ils montrent que l'angiocholite intrahépatique peut manquer, dans les ictères infectieux, comme manque, presque toujours, l'angiocholite extra-hépatique oblitérante.

II. — Inversement, rien n'est plus fréquent que de rencontrer l'angiocholite et la péri-angiocholite diffuses, à un degré parfois extrêmement prononcé, à l'autopsie de sujets qui, pendant la vie, n'avaient pas présenté la moindre trace d'ictère.

Le foie des typhiques est à ce point de vue des plus démonstratifs. L'angiocholite, portant non seulement sur les voies extra-hépatiques, mais sur les canalicules biliaires, s'y montre, on le sait, avec une très grande fréquence; pourtant l'ictère est exceptionnel au cours de la septicémie éberthienne.

Les mêmes résultats en apparence contradictoires peuvent

s'observer dans de nombreuses infections hépatiques. Nous avons vu, il y a quatre ans, avec notre maître M. Pierre Teissier, une jeune femme, atteinte de septicémie staphylococcique consécutive à un anthrax de la lèvre supérieure, et qui a succombé à des localisations viscérales multiples, pulmonaires, pleurales, péricardique, rénales, encéphalique. Il n'y avait eu, pendant la vie, aucune trace d'ictère, et cependant le foie portait des lésions généralisées et très prononcées d'angiocholite et de péri-angiocholite, et le staphylocoque doré existait en abondance dans le foie et dans les voies biliaires.

Pareille dissociation peut s'observer également dans des états infectieux chroniques, et MM. GILBERT et LEREBoullet ont décrit l'angiocholite chronique anictérique, et même la cirrhose biliaire sans ictère.

L'angiocholite est une lésion d'ailleurs infiniment plus fréquente et plus banale que le symptôme ictère; on la rencontre dans presque tous les foies infectieux, aigus et chroniques, alors que l'ictère y est relativement exceptionnel.

Ainsi, de même que l'angiocholite peut manquer totalement, malgré la présence d'un ictère par rétention typique, de même elle peut être très accusée, bien que l'ictère fasse entièrement défaut. Force est donc d'admettre qu'au cours des ictères infectieux l'angiocholite n'est souvent qu'une lésion accessoire, et que ce n'est pas d'elle, par conséquent, que dépend toujours la rétention biliaire.

Résumons-nous :

1° L'angiocholite extra-hépatique est, *a priori*, admissible, pour expliquer les ictères catarrhaux et infectieux bénins avec décoloration des matières. Mais l'observation vient montrer que, dans ces cas, les voies biliaires sont, dans la règle, absolument perméables;

2° L'angiocholite, aussi bien extra qu'intra-hépatique, ne peut être invoquée pour expliquer les ictères avec matières colorées, et à plus forte raison, les ictères pléiochromiques;

3° L'angiocholite, aussi bien extra qu'intra-hépatique, peut faire complètement défaut, dans des ictères qui pourtant s'accompagnent du syndrome de rétention le plus typique;

4° L'angiocholite peut exister, à un degré parfois très marqué, sans que se manifeste le moindre symptôme ictérique.

La doctrine de l'ictère-angiocholite a eu pour effet de morceler à l'excès les types d'ictères infectieux. On a été conduit à considérer et à décrire comme de véritables entités morbides distinctes, des états que l'étiologie et la clinique montrent reliés entre eux par d'insensibles transitions : l'ictère catarrhal, l'ictère catarrhal pléiochromique, l'ictère infectieux bénin, l'ictère infectieux grave ; et pour chacun d'eux, on a supposé une pathogénie et des lésions particulières : cholédocite aiguë oblitérante, angiocholite non oblitérante avec hypersécrétion biliaire, hépatite avec atrophie jaune aiguë, etc. Toute l'histoire des ictères infectieux dément de pareilles divisions. « En matière d'ictères infectieux, écrivait déjà M. CHAUFFARD en 1889, depuis l'ictère catarrhal le plus simple jusqu'à l'ictère grave le plus rapidement mortel, tous les intermédiaires existent. » Voilà le fait indiscutable, en face duquel la clinique place tout essai d'interprétation pathogénique des ictères infectieux. Une explication qui ne tient pas compte de l'unité parfaite que forment ces états, et pour chacun d'eux invoque une pathogénie différente, est, par avance, frappée de fausseté. La clinique nous montre un même microbe, bacille typhique, pneumocoque, créant, suivant les cas, toutes les modalités de l'ictère infectieux, depuis l'ictère catarrhal, jusqu'à l'ictère grave. Elle nous montre l'existence d'épidémies d'ictères, contractées à la même source, et où, selon les individus, comme suivant les périodes de l'affection, on voit l'ictère s'accompagner tantôt de décoloration complète des matières, tantôt de polycholie intestinale.

Une même formule doit donner la raison de tous ces faits, qui, étiologiquement et cliniquement, forment un tout inséparable.

L'erreur provient, selon nous, de ce qu'on a cherché, pour les ictères *infectieux*, une lésion spéciale, différente de celles que tout le monde admet pour les autres ictères : les ictères *toxiques*, ceux des affections *parenchymateuses*, aiguës ou chroniques, du foie. Au contraire, tout rapproche, au point de vue symptomatique, toutes ces variétés d'ictères. Au cours des cirrhoses, alcooliques ou tuberculeuses, ne voit-on pas l'ictère apparaître, tantôt épisodique et bénin, accompagné d'acholie ou d'hypercholie intestinale, tantôt plus prolongé, et aboutissant à la mort au milieu des signes vulgaires de l'ictère grave ? Et de même, au

cours des intoxications hépatiques, provoquées par le chloroforme, par l'alcool, par le phosphore, l'ictère n'est-il pas tantôt bénin, avec décoloration des selles (véritable ictère catarrhal toxique), tantôt pléiochromique, tantôt grave et mortel?

Il n'y a, à notre avis, aucune raison d'admettre pour les ictères infectieux une pathogénie que nul ne songe à admettre pour ces autres ictères. Les uns et les autres, symptomatiquement identiques, relèvent évidemment du même processus; et puisque, pour les ictères toxiques et les ictères cirrhotiques, ce processus est *l'altération de la cellule hépatique*, c'est lui aussi que, jusqu'à preuve du contraire, on doit rendre responsable de l'ictère infectieux.

En d'autres termes, les ictères infectieux sont, pour nous, des *hépatites infectieuses ictérigènes*; ce sont les lésions parenchymateuses qui donnent naissance à la rétention biliaire, relative ou absolue.

Sans doute, en même temps qu'ils altèrent les cellules, les germes apportés au foie par la voie sanguine lèsent le plus souvent aussi les autres éléments de l'organe, et en particulier *les canaux biliaires*, qui représentent, comme nous le savons, une voie d'élimination pour les microbes en circulation dans le foie. Et c'est par là surtout que l'hépatite ictérigène infectieuse diffère des hépatites ictérigènes toxiques, aiguës ou chroniques. Mais ces lésions angiocholitiques, nous l'avons vu, ne sont ni primitives, ni même constantes.

Nous sommes encore très mal éclairés sur la nature des altérations parenchymateuses qui produisent la rétention biliaire. Les observations anciennes de HANOT, HÜBER, WASSILIEFF, MAZOTTI etc., ne sont guère utilisables, à ce point de vue, étant donnée l'insuffisance de la technique histologique à cette époque, et les erreurs d'interprétation auxquelles a pu donner lieu l'autolyse cadavérique, alors mal connue. Les observations récentes, qui sont à l'abri de ces deux critiques, ne concernent que des ictères graves infectieux. Encore ne fournissent-elles que des résultats disparates. Dans les deux cas de MM. QUÉNU et JOLTRAIN, on trouve notées les altérations habituelles du foie infectieux : infiltration lymphoïde, lésions cellulaires dégénératives de la zone périportale, et, dans l'un des cas, dislocation partielle des travées.

Dans le cas de WIDAL et ABRAMI, les lésions cellulaires appa-

rentes sont minimales : elles se réduisent à une dégénérescence vacuolaire, atteignant le cytoplasme et le noyau d'un petit nombre de cellules. Par contre, il existe une réaction hyperplasique diffuse, qui n'a jamais été observée à un degré aussi marqué : hypertrophie des corps cellulaires, hypertrophie des noyaux ; multiplication des nucléoles ; nombreuses karyokinèses. Ces faits sont importants, en ce qu'ils montrent qu'avec un syndrome d'ictère grave typique, le foie peut présenter des lésions qui semblent très discrètes à nos moyens actuels d'investigation histologique.

En somme, nous ignorons encore, à l'heure actuelle, le mécanisme intime par lequel l'hépatite aiguë peut réaliser la rétention biliaire. Il est très vraisemblable que cette rétention peut relever de processus multiples. La dislocation de la travée hépatique, la compression des petits canaux biliaires par les cellules hépatiques tuméfiées, sont des causes dont on entrevoit l'intervention possible, mais dont la réalité n'est pas encore établie de façon certaine.

Nous pensons que ce sont avant tout les *altérations physico-chimiques du protoplasma cellulaire*, chargé de l'excrétion biliaire, qui jouent le rôle primordial. L'ictère serait au foie ce que la rétention chlorurée ou la rétention azotée est au rein. Il dépendrait de l'incapacité où se trouve la cellule hépatique, touchée par l'infection, d'excréter les matériaux de la bile. Cette comparaison avec la glande rénale deviendrait de tout point légitime pour ceux qui pensent avec FROIN, que la cellule hépatique normale, loin d'élaborer les pigments biliaires, ne fait qu'excréter les pigments en circulation dans le sang. Ainsi s'expliqueraient certains faits, actuellement incompréhensibles, tels que ceux qui ont été signalés depuis longtemps au cours de la fièvre jaune, et ceux dont MM. GILBERT et LEREBoullet ont apporté récemment deux exemples typiques, à savoir : l'apparition d'un ictère intense chez des sujets dont le foie est complètement détruit par l'atrophie jaune aiguë, et par conséquent incapable d'élaborer des pigments biliaires.

Quoi qu'il en soit, nous devons reconnaître que la lésion cellulaire de l'ictère est encore inconnue, comme le sont celles de la rétention chlorurée et de la rétention azotée. Cette lésion est peut-être très spéciale, comme celles-ci ; l'étude anatomique tendrait à le faire penser ; car, de même que toute altération parenchyma-

teuse du rein n'engendre pas forcément la rétention saline, de même on ne voit pas apparaître l'ictère dans toute lésion diffuse du foie.

Telles sont les hypothèses que l'on peut faire, touchant les relations qui existent entre l'hépatite ictérigène et le développement de la jaunisse. En terminant, il est un fait sur lequel il nous paraît intéressant d'insister. Jusqu'ici on a admis que l'état des matières fécales, au cours des ictères aigus, renseignait toujours fidèlement sur le degré de la rétention biliaire : l'absence de décoloration des selles indiquant une rétention partielle ; leur décoloration, au contraire, une rétention absolue. Il ne nous semble pas que cette assertion soit exacte, et nous allons en fournir la preuve.

Sans contredit, la conservation de la coloration des matières est en rapport avec une rétention partielle. Mais l'acholie intestinale n'est pas forcément due à une absence d'excrétion biliaire. Nous avons pu rapporter, en effet, de nombreuses observations, dans lesquelles les *matières étaient complètement décolorées, bien que la bile continuât à être déversée hors du foie*. Dans ces cas, l'acholie intestinale était sous la dépendance d'une décoloration de la bile produite, dans ses voies d'excrétion, par l'infection microbienne.

Nous avons montré, avec LEMIERRE, que les animaux chez lesquels on réalise une infection descendante des voies biliaires présentent presque constamment, vers le troisième ou le quatrième jour de la maladie, un aspect très particulier de la bile. Celle-ci, qui continue à être excrétée normalement, et remplit la vésicule biliaire, est blanche, très fluide, le plus souvent complètement décolorée. Il s'agit là d'une *acholie vésiculaire*, en rapport avec la pullulation microbienne intense que l'on constate à ce moment dans la vésicule ; elle explique, en dehors de toute rétention biliaire, la décoloration du contenu intestinal.

Pareils faits ne doivent pas être exceptionnels chez l'homme ; nous en avons déjà constaté trois cas, au cours d'ictères infectieux (voir obs. VII, IX et XII). L'aspect des voies biliaires est, dans ces cas, toujours le même. Les canaux extra et intra-hépatiques sont perméables ; les canaux biliaires intra-hépatiques renferment souvent une bile de coloration normale ; la vésicule, par contre, est pleine d'un liquide fluide, incolore, où nagent quelques flocons

muqueux; ce liquide, examiné au spectroscope, et chimiquement, ne fournit plus les réactions des pigments biliaires; dans un cas (obs. XII), il contenait encore les acides et sels de la bile. Chez nos trois malades, cette bile ainsi modifiée renfermait des microbes en abondance : streptocoques chez l'un, pneumocoques chez les deux autres.

Dans des cas semblables, où l'acholie pigmentaire vésiculaire coïncide avec l'ictère, il ne peut être question d'un arrêt de sécrétion biliaire par la cellule hépatique, et c'est bien l'infection de la bile *in situ* qui en a provoqué la transformation.

Ce processus rend compte de la décoloration complète des matières observée en pareil cas; il ne doit pas être rare, et il nous semble difficile, en particulier, d'interpréter autrement que par sa persistance, l'acholie intestinale que l'on constate assez fréquemment après la disparition de l'ictère catarrhal.

En tout cas, les faits que nous venons de rapporter suffisent à établir qu'en matière d'ictères infectieux, la décoloration des selles ne saurait avoir la même signification que dans les ictères chroniques par obstruction, et qu'elle n'implique pas forcément une rétention biliaire totale intra-hépatique.

La notion de l'hépatite ictérigène appliquée aux ictères infectieux rétablit, au point de vue anatomo-pathologique, l'unité de tous ces ictères, que la doctrine de l'angiocholite a morcelés à l'excès.

Elle rend compte précisément de ce fait capital, qui domine en clinique toute l'histoire des ictères infectieux, qu'entre l'ictère catarrhal et l'ictère grave, il n'y a que des transitions insensibles.

Évidente au cours de l'ictère grave, dans lequel l'insuffisance cellulaire a de tout temps frappé les observateurs, l'altération du parenchyme hépatique doit être admise aussi dans les ictères infectieux les plus bénins. M. Chauffard a bien mis en lumière les troubles du fonctionnement cellulaire que l'on rencontre constamment en pareil cas. Entre les uns et les autres, il n'existe qu'une différence de degré dans l'intensité des lésions, légères et réparables dans un cas, profondes et irrémédiables dans l'autre. Et l'on comprend alors aisément le rôle considérable joué par les tares hépatiques antérieures dans la genèse et dans l'évolution des ictères infectieux.

De même qu'au point de vue pathogénique la notion de l'infection descendante permet de réunir dans un même groupe les ictères primitifs et secondaires, puisque les uns et les autres ne sont que les déterminations d'une infection sanguine; de même, au point de vue physiopathologique, la notion de l'hépatite ictérogène rapproche l'ictère catarrhal infectieux de l'ictère grave, expressions extrêmes d'un même processus, entre lesquelles peuvent s'observer tous les intermédiaires.

CONCLUSIONS

Jusqu'en ces derniers temps, les infections biliaires ont été considérées comme relevant soit de l'invasion ascendante des canaux extra-hépatiques par des germes intestinaux (*théorie de l'infection ascendante*), soit de l'exaltation de virulence des microbes normalement contenus dans les voies biliaires (*théorie de l'infection autogène*).

Nous nous sommes efforcé de montrer dans ce travail que ni l'une ni l'autre de ces explications ne saurait s'appliquer à la majorité des angiocholécystites.

1° L'hypothèse d'une INFECTION ASCENDANTE D'ORIGINE INTESTINALE, la première en date et la plus généralement admise, repose sur des arguments contestables.

A. En premier lieu, *les recherches bactériologiques* qui ont servi à l'établir, en montrant que les germes responsables des angiocholites sont des microbes intestinaux, ne sont pas à l'abri de la critique.

a) Les unes, qui ont contribué à incriminer surtout le colibacille, ont été effectuées presque toujours à l'autopsie, c'est-à-dire en pleine phase d'envahissement cadavérique colibacillaire. Elles sont, par conséquent, dénuées de valeur.

b) Les autres, qui ont permis de déceler l'intervention fréquente du bacille d'Eberth, ont été faussement interprétées en faveur d'une infection ascendante, car le bacille d'Eberth n'est pas un bacille intestinal, pas plus que la fièvre typhoïde, n'est une « dothiénentérie ».

B. En second lieu, *l'expérimentation* n'a encore fourni aucun fait précis à l'actif de l'infection ascendante.

a) On a pu, à la suite de la ligature simple du canal cholédoque, ou après l'inoculation de cultures virulentes dans les voies biliaires, voir se développer des angiocholites de types divers; mais pareilles expériences n'apportent aucun éclaircis-

sement à la pathogénie des infections biliaires spontanées et nul, jusqu'ici, n'a pu reproduire une ascension pathologique de germes intestinaux dans les canaux extra-hépatiques.

b) En soumettant les animaux à une infection intestinale massive et continue, par ingestion répétée de cultures virulentes à doses énormes, on ne parvient pas à réaliser l'infection biliaire ascendante.

C. Il existe enfin un argument de fait qui doit suffire à faire écarter, dans la majorité des cas, la pathogénie précédente. Lorsqu'au cours d'une maladie microbienne, on voit survenir une détermination biliaire, celle-ci est due à l'agent même de la maladie. Il en est ainsi pour les angiocholites de la fièvre typhoïde, des infections paratyphiques, de la pneumonie, du choléra, de la tuberculose, de la syphilis, des infections à streptocoque, à staphylocoque, etc. Cette constatation est inexplicable si l'on admet l'origine intestinale de ces angiocholites.

2° LA THÉORIE DE L'ORIGINE AUTOGÈNE des infections biliaires repose sur ce fait que les voies extra-hépatiques seraient normalement contaminées, sur toute leur hauteur, par une flore microbienne aéro et anaérobie. L'angiocholite serait ainsi créée de toutes pièces par la mise en état de virulence de cette flore.

a) L'analyse bactériologique, l'expérimentation et la clinique s'accordent à montrer que le microbisme biliaire physiologique est limité à l'extrémité tout inférieure du canal cholédoque et que, pour qu'il y ait infection autogène, il faut un obstacle à l'écoulement de la bile au-dessous de cette zone contaminée.

b) L'étude des angiocholites humaines et expérimentales établit qu'en dehors des infections consécutives à l'obstruction basse de la voie principale, les germes responsables des angiocholites sont ceux de la maladie au cours de laquelle ces affections sont survenues.

* Cette théorie doit donc être réservée aux angiocholites consécutives à l'obstruction, temporaire ou permanente, des voies biliaires inférieures.

3° Depuis quelques années, une conception toute différente du mécanisme des infections biliaires s'est édifiée. Elle considère ces infections comme le résultat de l'élimination par les voies

biliaires de microbes en circulation dans le sang : INFECTION DESCENDANTE, opposée à l'infection ascendante classique.

Les progrès de la technique bactériologique ont révélé l'extrême fréquence de l'infection sanguine au cours des maladies humaines. Le foie apparaît comme une voie d'élimination pour ainsi dire normale dans les bactériémies de quelque intensité; et si cette élimination peut parfois se produire sans que l'organe en acquière des lésions notables, dans d'autres cas, elle s'accompagne d'altérations plus ou moins marquées du parenchyme hépatique et des voies biliaires, altérations qui aboutissent à la production de l'hépatite infectieuse, aiguë ou chronique, et de l'angiocholécystite, sous toutes ses formes.

Cette doctrine de l'infection descendante repose à la fois sur l'expérimentation et sur l'étude bactériologique des *infections biliaires de l'homme*.

A. *Expérimentalement*, il suffit d'inoculer aux animaux, par voie intra-veineuse, les microbes les plus variés pour déterminer presque constamment trois séries de phénomènes d'ordre biliaire :

1° L'élimination par la bile des microbes inoculés;

2° Des lésions hépato-biliaires en rapport avec cette élimination;

3° La contamination de la cavité intestinale par la bile ainsi infectée.

1° L'élimination par la bile, déjà fréquente dans les cas de bactériémie légère et transitoire, devient à peu près constante lorsque l'infection du sang revêt une intensité suffisante.

Cette élimination commence quelques heures à peine après l'inoculation et dure habituellement autant que la bactériémie; mais elle peut lui survivre et l'on retrouve parfois dans la bile, plusieurs semaines après l'injection intra-veineuse, les microbes inoculés.

2° Cette élimination s'accompagne presque fatalement de lésions portant sur les voies biliaires extra et intra-hépatiques :

a) On peut tout d'abord, par ce mécanisme, réaliser chez l'animal toutes les formes de cholécystite aiguë : cholécystite légère, catarrhale, ne durant que quelques jours, cholécystite purulente, accompagnée ou non d'ulcérations, d'hémorragies intra-vésiculaires, de péricholécystite adhésive;

b) En déterminant chez l'animal une infection sanguine pro-

longée, on peut obtenir des lésions chroniques de la vésicule : cholécystite atrophique, avec sclérose des parois et cholécystite hypertrophique, avec distension et hydropisie véritable;

c) Dans le foie, les lésions qui accompagnent cette élimination de microbes sont également très variables. Dans leurs formes les plus atténuées, elles consistent en angiocholite et hépatite légère, périportale surtout, lésions peu accentuées et susceptibles de disparaître en quelques jours. Plus graves, elles réalisent le tableau du foie infectieux typique avec angiocholite et péri-angiocholite, nodules lymphoïdes disséminés et altérations cellulaires pouvant aller jusqu'à la nécrose;

d) Enfin, il est possible, en déterminant chez les animaux une élimination prolongée de microbes par le foie, d'entretenir dans cet organe une inflammation persistante qui aboutit à la cirrhose biliaire.

3° L'infection des voies biliaires, ainsi produite par voie descendante, s'accompagne d'une contamination de la voie intestinale par les microbes qui pullulent dans la bile vésiculaire.

Au cours de l'infection aiguë, cette contamination est très fréquente et l'on retrouve presque toujours dans l'intestin des animaux les microbes qui ont été inoculés dans la circulation générale. Au contraire, on ne constate presque jamais leur présence dans la cavité intestinale si, préalablement à toute inoculation, on a pratiqué la ligature du canal cholédoque.

Dans l'infection biliaire chronique, la contamination de l'intestin peut également s'observer et faire alors des animaux de véritables porteurs expérimentaux de bacilles.

B. Les phénomènes précédents se retrouvent avec autant de netteté dans les *infections biliaires de l'homme*.

Parmi les septicémies humaines, il en est une qui se prête mieux que toute autre à pareille étude, c'est la fièvre typhoïde, septicémie humaine par excellence.

a) L'élimination du bacille d'Eberth par la bile peut être considérée dans cette maladie comme absolument constante, et l'on retrouve le microbe dans la bile de tous les typhiques, aussi abondant que dans un bouillon de cultures.

b) En s'éliminant par le foie, le bacille typhique détermine presque constamment chez l'homme des lésions très légères de cholécystite catarrhale et d'angiocholite intra-hépatique. Mais il peut également donner naissance à des lésions beaucoup plus

graves, vésiculaires ou hépatiques, et qui surviennent tantôt au cours même de la typhoïde, tantôt longtemps après sa guérison.

c) La notion de l'infection descendante des voies biliaires par le bacille d'Eberth n'a pas seulement pour conséquence d'éclairer le mécanisme de toutes ces lésions locales ; elle permet de comprendre autrement qu'on ne l'a fait jusqu'ici la *pathogénie même de la fièvre typhoïde*.

La caractéristique de cette infection n'est pas, comme on l'a cru si longtemps, la lésion intestinale, c'est au contraire la septicémie. Les lésions de l'intestin, plus tardives et d'ailleurs contingentes, sont des localisations métastatiques de la bactériémie. Bien plus, on est en droit de penser que les bacilles typhiques qui existent dans les matières fécales au cours de la typhoïde y ont été déversés surtout par la bile infectée.

Le cycle suivi par le bacille d'Eberth peut ainsi se résumer : 1° infection du sang ; 2° infection descendante des voies biliaires ; 3° contamination du milieu intestinal.

La fièvre typhoïde n'est pas la seule septicémie au cours de laquelle s'observe l'infection descendante des voies biliaires, et déjà, dans un grand nombre d'autres infections, le même fait a pu être démontré.

*
* *

Les états désignés sous le nom d'ICTÈRES INFECTIEUX et qui ont été surtout considérés jusqu'ici comme des angiocholites d'origine ascendante relèvent en réalité, le plus souvent, d'une infection hépatique par la voie sanguine. Ce sont, au même titre que les autres manifestations de l'infection biliaire, les déterminations d'une bactériémie à microbisme variable.

C'est de la gravité et de l'intensité de l'infection sanguine que résulte en grande partie la physionomie de l'ictère.

Tantôt la bactériémie qui a engendré l'ictère est suffisamment intense et durable pour donner naissance à une véritable septicémie. L'ictère est alors précédé ou accompagné d'une phase typhoïde très nette, de symptômes généraux plus ou moins graves, de fièvre élevée ; c'est le cas pour les ictères infectieux typhoïdes et pour les ictères graves.

Tantôt, au contraire, la bactériémie originelle reste peu intense, de courte durée ; alors elle passe le plus souvent

inaperçue en clinique et la localisation des microbes sur le foie semble primitive, comme dans l'ictère catarrhal.

Mais, que l'ictère soit primitif ou secondaire, qu'il soit bénin ou grave, sa signification est toujours la même : il traduit la localisation d'une bactériémie sur le foie.

On a admis jusqu'ici que le symptôme ictère résulte de l'inflammation des voies biliaires extra ou intra-hépatiques. Nous pensons avoir montré qu'il n'en est rien, au moins dans la majorité des cas, et que ce symptôme traduit les altérations de la cellule hépatique, constamment touchée aussi bien dans l'ictère le plus bénin que dans le plus grave.

Les ictères infectieux sont donc, au point de vue pathogénique, des *hépatites descendantes* et non pas des *angiocholites ascendantes*.

Vu par le président de la thèse :

ERN. GAUCHER.

Vu :

Le Doyen : L. LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer,

Le vice-recteur de l'Académie de Paris,

L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

I

MÉCANISME DES INFECTIONS BILIAIRES

- ALEXIEFF : *Americ. Journ. of the med. Sc.*, 1898, p. 466.
- ALLYN : *Philad. med. Journ.*, 1901.
- ANDERS : *Journ. of med. Assoc.*, 1905, t. II, p. 1066.
- ANTON FUTTERER : Untersuchungen über Typhus abdominalis (*Münchn. med. Woch.*, 8 mai 1888).
- ARAN : *Gazette hebdomadaire*, 8 mai 1869.
- ASHURST : *Amer. Journ. of the med. Sc.*, avril 1908, p. 544.
- BACMEISTER : Der Ausfall des Cholesterins in der Galle, etc. (*Münchn. med. Woch.*, 4 février 1908, p. 211).
- BAUMANN : Porteurs de bacilles et propagation de la fièvre typhoïde (*Arbeit. aus d. kaiserl. Gesundheitsh.*, t. XXVIII, 1908, p. 377).
- BECKERS : *Hygien Rundschau*, 1908, t. XVIII.
- BEZANÇON et PHILIBERT : Formes extra-intestinales de l'infection éberthienne (*Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, janvier 1904 et février 1904).
- BLACHSTEIN : Intravenous inoculations of rabbits with the bacillus coli communis and the bacillus typh. abdominalis (*John Hopkins Hosp. Bull.*, Baltimore, 1891, t. II, p. 96).
- BLUMENTHAL : Ueber das Vorkommen von Typhus und Paratyphusbazillen bei Erkrankungen der Gallenwege (*Münchn. med. Woch.*, 1904, n° 37, p. 1641).
- BOINET : Sur l'origine infectieuse de la maladie de Hanot (*Archives générales de Médecine*, avril 1896, p. 385).
- BRION et KAYSER : Kunstliche Infection der Gallenblase, etc. (*Mittheil. aus d. Grenzgebieten d. Med. und Chir.*, 1903, t. XII, f. 5, p. 677).
- Neuere klin. Erfahrungen bei Typhus, etc. (*Deutsche Arch. f. klin. Med.*, 1906, t. LXXXV, p. 538).
- BURDACH : Der Nachweis von Typhusbazillen, etc. (*Zeitsch. f. Hygiene*, 1903, t. XLI, p. 341).
- BUSCHKE : *The Lancet*, 1898, p. 96.

- BUSING : Ein Fall von langdauernder Ausscheidung, etc. (*Deutsche med. Wöch.*, 1902, n° 23, p. 443).
- BUSSE : Ueber das Vorkommen von Typhusbazillen im Blute von nicht Typhuskranken Personen (*Münch. med. Wöch.*, t. XXI, 26 mai 1908, p. 1113).
- CARLISLE et MARTIN : A case of typhoid fever associated with cholelithiasis, chronic suppurative cholecystitis and hepatic abscesses. *Proceed. New York Path. Soc.*, t. VIII, n°s 5 et 6, p. 138-147).
- CASSUTO : Des abcès du foie d'origine typhique. *Thèse Paris*, 1904.
- CASTAIGNE et CHIRAY : *Manuel des maladies du foie*. Paris, 1910.
- CESTAN et AZÉMA : De la cirrhose biliaire d'origine éberthienne (*Gazette des Hôpitaux*, 1908, 21 avril).
- CHARCOT et GOMBAULT : Note sur les altérations du foie consécutives à la ligature du canal cholédoque (*Archives de Physiologie*, 1876, 2^e série, t. III, p. 272).
- CHAUFFARD : Les maladies du foie in *Traité de médecine Charcot-Bouchard*.
- CHIARI : La cholécystite typhique (*Société centrale des médecins allemands de Bohême*, 21 mars 1893).
- Ueber das Vorkommen von Typhusbazillen in der Gallenblase bei Typhus abdominalis (*Zeitsch. f. Heilkunde*, 1894, t. XV, p. 199).
- CHIARI ET FORSTER : Versammlung deutscher Naturforscher im Arzte, Abtheilung für innere Medizin. *Sitzung vom 17 September 1907*.
- CHIAROLANZA : *Zeitsch. f. Hygiene*, Leipzig, 1906, t. LXII.
- CLAUDE : Lésions toxi-microbiennes de la vésicule biliaire (*Bulletin de la Société de Biologie*, 8 novembre 1896. — *Bulletin de la Société Anatomique*, juillet 1896).
- *Thèse de Paris*, 1897.
- CORRADO : Du passage des germes pathogènes dans la bile (*Atti della Acad. med. di Roma*, t. V, série 2, 1891).
- CONRADI : Zur bakteriologischen Frühdiagnose des Typhus (*Münchn. med. Wöch.*, 1906, n°s 2, 34 et 49).
- Wann stekt der Typhuskranke an? (*Deutsche med. Wöch.*, 10 octobre 1907, n° 41, p. 1684).
- Ueber die Kontagiosität der Typhus (*Klinische Jahrbuch.*, t. XVII, f. 2).
- CUSHING : Observation upon the origin of Gall Bladder infections and upon the experimental formation of Gall Stones (*John Hopkins hosp. Bull.*, 1899, n°s 101 et 102, et 1900, p. 56).
- DA COSTA : *Americ. medicin.*, 1905, p. 664.
- DAURIAC : Les infections des voies biliaires dans la fièvre typhoïde (*Thèse de Paris*, 1896).
- DAVIES et HALL : *Proceed. of the royal Soc. of Med.*, 1908.
- DEAVER : *Americ. Journ. of med. Assoc.*, 1906, p. 402.
- DEHLER : Zur Behandlung der Typhusbazillenträger (*Münchn. med. Wöch.*, 1907, n°s 46 et 43).
- DEMANCHE : L'infection paratyphique des voies biliaires (*Thèse de Paris*, 1908).

- DESOBRY et PORCHER : *Bulletin de la Société de Biologie*, 1895.
DEVERRE : *Thèse de Paris*, 1899.
DMOCZOWSKI et JANOWSKI : *Centralb. f. allg. Pathol.*, février 1894.
DOMINICI : Angiocholites et Cholécystites suppurées (*Thèse de Paris*, 1894).
DORR : Experimentelle Untersuchungen über das Fortwuchern von Typhusbazillen in der Gallenblase (*Centralblatt f. Bakteriolog.*, 1905, t. XXXIX, p. 624).
— Fortwuchern von Typhusbazillen in der Gallenblase (*Centralb. f. Bakt.*, 1905, f. 5).
DOENITZ : *Robert Koch's Festschrift*, 1903.
DROBA : Der Zusammenhang zwischen Typhus infection und Cholelithiasis, etc. (*Wiener klin. Woch.*, 1899, t. XLVI, p. 1141).
DUCLAUX : *Chimie biologique*, p. 1885.
DUPRÉ : Les infections biliaires (*Thèse de Paris*, 1891).
DUFOUT : Rôle de la fièvre typhoïde dans l'étiologie de la lithase biliaire (*Revue de Médecine*, 1893, n° 4).
DUNSCHMANN : Etudes sur la fièvre typhoïde (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXIII, 25 janvier 1909, p. 26).
EHRET et STOLZ : Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Cholelithiasis (*Mittheil. aus der Grenzgeb. der Med. und Chir.*, 1900, t. VI, f. 3; 1901, t. VII, f. 2 et 3; 1901, t. VIII, f. 1).
ERDMAN : *Annals of Surg.*, 1903, p. 878.
EVERS et MUHLENS : Cholelithiasis paratyphosa und Paratyphuserkrankung, etc. (*Deutsche militärärztliche Zeitschrift*, 38^e année, f. 9, p. 366).
EXNER et HEYROWSKY : Zur Pathogenese der Cholelithiasis (*Wiener klin. Woch.*, 1908, t. XXI, p. 213).
FAITOUT et RAMOND : Angiocholécystite à bacilles d'Eberth (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1896, p. 1130).
FAURIE : Contribution à l'étude de la lutte contre la fièvre typhoïde (*Thèse de Paris*, 1908).
FINKELSTEIN : *Russki Wratsch.*, 1907, n° 12.
FISCHER : *Zeitschrift für Hygiene*, 1902.
FORNET : Ueber die Bakterizidie der Galle (*Arch. f. Hygiene*, 1907, t. LX, p. 134, et *Münchn. med. Woch.*, 1906, nos 26 et 49).
FORSTER : Ueber die Beziehung des Typhus und Paratyphus, etc. (*Deutsche med. Woch.*, 1907; *Münchn. med. Woch.*, 7 janvier 1908, p. 1).
FORSTER et KAYSER : Ueber das Vorkommen von Typhusbazillen in der Galle von Typhuskranken und Typhusbazillenträger (*Münchn. med. Woch.*, 1905, f. 31, p. 1473).
FOURNIER : Origine microbienne de la lithiase biliaire (*Thèse de Paris*, 1896).
FRASIER : *New York med. Journ.*, octobre 1907.
FRIEDEL : *Zeitschrift f. medicin Albeamte*, 1907.
FROSCH : Die Verbreitung des Typhus durch sogenannte « Daueraus-scheider u. Bazillenträger » (*Klinisch. Jahrbuch.*, t. XIX, f. 4, p. 536).
GAETHGENS : Ueber die Bedeutung des Vorkommens der Paratyphus-

- bazillen, etc. (*Arbeit. a. d. Kaiserl. Gesundh.*, 1907, t. XXV, p. 203, et *Deutsche med. Woch.*, 1909).
- GALIPPE : Considérations sur la production des calculs en général (*Journal des Connaissances médicales*, 25 mars 1886, p. 54, et *Bulletin de la Société de Biologie*, 1894).
- GILBERT et CLAUDE : Recherches expérimentales sur la tuberculose des voies biliaires (*Bulletin de la Société de Biologie*, 21 décembre 1893).
- GILBERT et DOMINICI : Angiocholites et cholécystites typhiques expérimentales (*Bulletin de la Société de Biologie*, 23 décembre 1893).
- Angiocholites et cholécystites cholériques expérimentales (*Bulletin de la Société de Biologie*, 13 janvier 1894).
- Angiocholites et cholécystites colibacillaires expérimentales (*Bulletin de la Société de Biologie*, 20 janvier 1894).
- Recherches sur le nombre des microbes du tube digestif (*Bulletin de la Société de Biologie*, 10 février 1894).
- Sur l'infection expérimentale des voies biliaires par le streptocoque, le staphylocoque doré et le pneumocoque (*Bulletin de la Société de Biologie*, 24 février 1894).
- La lithiase biliaire est-elle de nature microbienne? (*Bulletin de la Société de Biologie*, 16 juin 1894).
- GILBERT et FOURNIER : Sur un cas de fièvre typhoïde compliqué de parotidite double et suivi de lithiase biliaire (*Bulletin de la Société de Biologie*, 21 juillet 1894).
- Du rôle des microbes dans la genèse de la lithiase biliaire (*Bulletin de la Société de Biologie*, 8 février 1896).
- Angiocholite infectieuse oblitérante. Cirrhose biliaire hypertrophique (*Bulletin de la Société de Biologie*, 10 juillet 1897).
- Lithiase biliaire expérimentale (*Bulletin de la Société de Biologie*, 30 octobre 1897).
- Maladies du foie (in *Traité de Médecine et de Thérapeutique*).
- GILBERT et GIRODE : Contribution à l'étude bactériologique des voies biliaires (*Bulletin de la Société de Biologie*, 27 décembre 1890).
- Des angiocholites infectieuses ascendantes suppuratives (*Bulletin de la Société de Biologie*, 21 mars 1891).
- Cholécystite purulente provoquée par le bacille d'Eberth (*Bulletin de la Société de Biologie*, 2 décembre 1893).
- GILBERT et LEREBoullet : Cirrhoses biliaires d'origine éberthienne (*Bulletin de la Société de Biologie*, 15 avril 1903, p. 706).
- GILBERT et LIPPMANN : Le microbisme biliaire (*Bulletin de la Société de Biologie*, juin 1902; *ibid.*, octobre 1902; *ibid.*, 2 novembre 1907).
- GIRODE : Action du bacille virgule sur le foie et le pancréas (*Bulletin de la Société de Biologie*, 15 octobre 1892).
- GOUGET : Infections hépatiques expérimentales par le *proteus vulgaris* (*Archives de médecine expérimentale*, juillet 1897, p. 708).
- GREGG : *Boston med. and chir. Journ.*, 1908.
- GUARNIERI : Contributo alle pathogenese delle infezione biliari (*Revista gen. ital. di clin. medica*, 1892).
- GUNDEGGER : *Centralblatt f. Chirurg.*, 1903, p. 125.

- GWYN : The presence of typhoid bacilli in the urines, etc. (*John Hopkin's Hosp. Bull.*, juin 1899, p. 109).
- HANOT : Fièvre typhoïde et lithiasé biliaire (*Bulletin médical*, 22 janvier 1896).
- HANOT et LÉTIENNE : Note sur diverses variétés de lithiasé biliaire (*Bulletin de la Société de Biologie*, 21 décembre 1893).
- Note sur la bile cystique des tuberculeux (*Congrès de la Tuberculose*, 1891).
- HAGENMULLER : De la cholécystite dans la fièvre typhoïde (*Thèse de Paris*, 1876).
- HARTE : *Annales of Surgery*, 1901, p. 70.
- HAWKINS : *The Lancet*, 1897, p. 1873.
- HECK : Untersuchungen über das Vorkommen und Lebensdauer von Typhusbakterien in den Organen gegen Typhusaktivimmunisierter on nicht immunisierter Ther (*Zeitsch. f. Hygiene*, 19 février 1907, t. LVI, p. 1).
- HEYROWSKI : *Wiener klin. Woch.*, 1904, n° 23.
- HILGERMANN : Ueber Bazillenträger beim Typhus (*Klin. Jahb.*, t. XIX, f. 3, p. 463).
- Zur Cholecystitistypbosa (*Klin. Jahb.*, t. XXI, f. 2, p. 246).
- Bericht über das erste Jahr der Tätigkeit, etc. (*Klin. Jahb.*, t. XX, f. 1, p. 103, 1909).
- HIRST : *Amer. Journ. of med. Sc.*, 1903, p. 222.
- HOUSTON : On a case of Cystitis of three years duration, etc. (*Brit. med. Journ.*, 14 janvier 1899, p. 78).
- HUBENER : *Deutsch. med. Woch.*, 1908.
- HUEPPE : (A propos d'un travail de Wissokowitch. *Fortschritte der Medicin*, 1886, p. 448).
- HUGGENBERG : *Correspondenzblatt f. Schweizaertzte*, 1908.
- HUNNER : A case of acute suppurative cholecystitis with isolation of bacillus Typhus 18 years after an attack of typhoid fever (*John Hopk. Hosp. Bull.*, Baltimore, 1899, t. X, p. 163 et 166).
- IRWIN et HOUSTON : *The Lancet*, 1909.
- KAMM : *Münchn. med. Woch.*, 1909.
- KAYSER : Ueber ein einfache Gallenröhre als Anreicherungsmittel und die Bakteriologie des Blutes bei Typhus sowie Paratyphus (*Münchn. med. Woch.*, 1906, n° 17, p. 823 et n° 40, p. 1933).
- Ueber die Gefährlichkeit von Typhusbazillenträger (*Arbeiten aus d. Kais. Gesundh.*, 1906, t. XXIV, f. 1, p. 91).
- Milch und Typhusbazillenträger (*Eodem loco*, p. 173).
- Ueber Untersuchungen bei Personen, die von Jahren Typhus durchgemacht haben, etc. (*Eodem loco*, 1907, t. XXV, p. 223).
- Ueber die Art der Typhusausbreitung in einer Stadt (*Münchn. med. Woch.*, t. LVI, 25 mai 1909, p. 1067; *ibid.*, 1^{er} juin 1909, p. 1130).
- KELLY : *Amer. Journ. of med. Assoc.*, 1906, p. 446.
- KILIAN : *Annales of Surgery*, 1906, p. 34.
- KIRCHNER : Ueber den heutigen Stand der Typhusbekämpfung (*Klin. Jahrb.*, t. XXVII, f. 3).

- Die Verbreitung übertragbarer Krankheiten durch sogenannte « Dauerausscheider u. Bazillenträger » (*Klin. Jahrb.*, t. XIX, f. 4, p. 472).
- KLINGER : Die Typhusbacillenträger (*Arb. aus d. Kaiserl. Gesundh.*, 1906, t. XXIV, f. 4).
- Die Untersuchungen der Strassburger bakteriologischen Anstalt, etc. (*Eodem loco*, 1907, p. 214).
- JOSEF KOCH : Typhusbazillen und Gallenblase (*Zeits. f. Hygiene*, t. LXII, f. 1, 28 décembre 1908).
- KONJAJEFF : L'infection des reins dans la typhoïde (*Jescheniedielnau Klin. Gaseta*, 1888, nos 33-38).
- LAIGNEL-LAVASTINE : *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 1909.
- LARTIGAU : *Californie Journ. of Med.*, 1906.
- LAUBENHEIMER : Zur Oëtiologie des Cholecystitis (*Zeitsch. f. Hygiene*, 1907, t. LVIII, f. 1, p. 55).
- LAUNOIS : Lithiase biliaire et fièvre typhoïde (*Gazette des Hôpitaux*, 19 mars 1908).
- Les bacillifères éberthiens (*Gazette des Hôpitaux*, 2 avril 1908).
- LEMIERRE : L'ensemencement du sang pendant la vie (*Thèse de Paris*, 1904).
- LEMIERRE et ABRAMI : Cholécystites et péricholécystites hématogènes expérimentales (*Bulletin de la Société de Biologie*, 27 juillet 1907, p. 252).
- Fièvre typhoïde et infection descendante des voies biliaires (*Presse Médicale*, 30 octobre 1907, p. 705).
- L'infection éberthienne des voies biliaires (*Archives des maladies de l'appareil digestif*, janvier 1908, p. 1).
- LENGEMANN : *Mittheil. aus den Grenz der Med. und Chir.*, 1907, suppl. 3.
- LENTZ : Ueber chronische Typhusbazillenträger (*Klin. Jahrb.*, t. XIV, p. 475).
- Beiträge für Differenzialdiagnose des Paratyphus (*Centralbl. f. Bakt.*, 1906, t. XXXVIII, Beilage, p. 63).
- A. LE PLAY : Infection générale expérimentale, avec localisation hépatique (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, t. CXLIII, p. 866, 29 mars 1909).
- LÉTIENNE : De la bile à l'état pathologique (*Thèse de Paris*, 1891).
- Recherches bactériologiques sur la bile humaine (*Archives de médecine expérimentale*, 1891).
- LÉVY et KAYSER : Bakteriologischer Befund bei der Autopsie eines Bacillenträgers (*Munch. med. Woch.*, 11 décembre 1906, n° 50, p. 2434).
- Befunde bei der Autopsie eines Bacillenträgers (*Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundh.*, 1907, p. 254).
- LEVY et VIEBER : Bacillenträger und Disposition, etc. (*Centralbl. f. Bakteriolog.*, 1907, t. XLIII, f. 5, p. 419).
- LICHTWITZ : *Deutsch. Archiv f. klin. Medizin*, 1903, t. XCII, p. 400.
- LIEFMAN : *Munchn. med. Woch.*, 1909.

- LIPPMANN : Etiologie des affections hépatiques et biliaires. Le microbisme biliaire (in *Les maladies du foie et leur traitement*, Paris, 1910, p. 224).
- LONGUET : Angiocholite à bacille typhique, sans fièvre typhoïde (*Gazette des Hôpitaux*, 6 décembre 1894).
- LOREY : Ueber ein Fall von Cholecystitis paratyphosa (*Münchn. med. Woch.*, 1908, n° 1, p. 15).
- LUDKE : Ueber den latenten Mikrobismus du Typhusbazillen (*Münchn. med. Woch.*, 12 janvier 1909, t. LVI, p. 57).
- MANDELBAUM : Zur Typhusfrage in München (*Münchn. med. Woch.*, 18 février 1908, p. 339).
- MATHES et NEWMANN : *Arbeit a. d. Kaiserl. Gesund.*, t. XXIV.
- MÉTIN : Note sur l'élimination des bactéries par le rein et le foie (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1900, p. 414).
- MEYER et AHREIMER : *Mitth. aus d. Grenzq. d. Med. und Chir.*, 1908, t. XIX.
- MIGNOT : Recherches expérimentales et anatomiques sur les cholécystites. *Thèse de Paris*, 1896.
- MILIAN : Lithiase biliaire au cours de la fièvre typhoïde (*Bulletin de la Société anatomique*, 20 novembre 1896).
- MINELLI : Typhusbacillenträgen (*Centralbl. für Bakt.*, 1906, t. XLVI, f. 4, p. 406).
- MITCHELL : *John Hopkin's Hosp. Bull.*, 1902, vol. X.
- MULLER : Experimentelle Beiträge zur Lehre der Cholelithiasis (*Mittheil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.*, 1901, t. VII, p. 372).
- MUNRO : *Boston med. and surg. Journ.*, 1891, p. 570.
- NAUWERCK et FLINZER : Paratyphus und Melena der Neugeborenen (*Münchn. med. Woch.*, 9 juin 1908, p. 1217).
- NETTER : *Bulletin de la Société de Biologie*, 29 octobre 1886 et *Progrès Médical*, 1886, p. 992.
- NEUMANN : Ueber Typhusbacillen in Urin (*Berlin. klin. Woch.*, 1890, n° 6, p. 121).
- Blasencatarrh bei leichten Unterlebstyphus (*Arbeit. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte*, 1907, t. XXV, p. 209).
- NEUFELD : Ueber Bakterien bei Typhus (*Deutsche med. Woch.*, 1900, n° 51, p. 824).
- NIETER et LIEFMANN : Typhusbacillenträger in einer Irrenanstalt (*Münchn. med. Woch.*, 1906, n° 33, p. 1611).
- ODON : Sur la cirrhose biliaire d'origine éberthienne (*Thèse de Paris*, 1906).
- OSLER et HALSTED : *Transact. of the Assoc. of Amer. Phys.*, 1897.
- PARMENTIER et FOSSARD : *Bulletin de la Société anatomique*, Paris, 1900.
- PARK : *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, t. LI.
- PATEL : *Lyon Médical*, 1906, p. 633.
- PAWLOWSKI : Zur Trage der Infektion und der Immunität (*Zeitschrift f. Hygiene*, 1900, t. XXXIII, p. 261).
- PETRUSKY : Ueber Massenanleitung von Typhusbacillen, etc. (*Centralbl. f. Bakteriologie*, t. XXIII, n° 14).

- POLLAK : Zur Epidemiologie des Abdominaltyphus (*Wiener klin. Woch.*, 1907, n° 10, p. 281).
- POTAIN : A propos de la pathogénie de la cirrhose hypertrophique biliaire (*Semaine médicale*, 1896, n° 22, p. 161).
- PRATT : On paratyphoid fever and its complications (*Boston med. and surg. Journ.*, 3 février 1903, p. 138).
- PRATT, PEABODY et LANG : *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, t. XLIX.
- PRIGGE et SACHS-MUKE : *Klin. Jahrb.*, t. XXII.
- QUÉNU : La cholécystite typhique : *Revue de Chirurgie*, 10 juin 1908, n° 6, p. 828).
- QUÉNU et DUVAL : Les angiocholites aiguës (*Rapports au deuxième Congrès de la Société internationale de Chirurgie*, septembre 1908).
- RIBADEAU-DUMAS et POISOT : Ictère avec hémorragies chez un hérédosyphilitique. Septicémie à *Spirochete pallida* (*Bulletin de la Société de Biologie*, 16 février 1907, p. 247).
- RICHTER : Ueber Typhushäuser (*Zeitschrift f. med. Beam.*, 1904, n° 24).
- RICKLIN : Sur l'étiologie de la fièvre typhoïde (*Revue internationale de Clinique et de Thérapeutique*, 1906, n° 12; 1907, nos 6 et 7).
- RIST et RICHARDSON : Abscès du foie et angiocholite au cours des septicémies à microbes anaérobies (*Bulletin de la Société de Biologie*, 30 novembre 1907, p. 538).
- ROGER : Note sur un procédé d'injection dans les voies biliaires (*Bulletin de la Société de Biologie*, 21 février 1891).
- Sur le rôle protecteur du foie contre l'infection charbonneuse (*Bulletin de la Société de Biologie*, 9 octobre 1897).
- Sur les effets des inoculations microbiennes dans les diverses parties du système circulatoire (*Bulletin de la Société de Biologie*, mars 1898).
- Recherches bactériologiques sur l'entérite dysentérique (*Presse médicale*, 3 janvier 1900).
- *Les maladies infectieuses*.
- ROGER et DEMANCHE : Sur un cas de cholécystite à bacille paralytique B. (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 14 février 1908, p. 236).
- ROSENAU : *Congrès de l'Association médicale américaine*, 1908).
- RYSKA : Ein klinischer Beitrag zur Kenntniss der Cholecystitis typhosa (*Münchn. med. Woch.*, 1899, n° 23, p. 757).
- SACQUÉPÉE : Porteurs de germes (*Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1910, t. VIII, nos 1 et 2).
- SANARELLI : Fièvre typhoïde expérimentale (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1892 et 1894).
- SCHELLER : *Centralblatt f. Bakter. orig.*, t. XLI et Refer. t. XLII, beiheft).
- SCHLESINGER : *Berlin. klin. Woch.*, 1908.
- SCHUELLER : *Wiener klin. Woch.*, 1908.
- SEIFFERT : *Zeitsch. f. Hygiene*, t. LXIII.
- SEITZ : Bakteriologische Studien zur Typhusätiologie (*München*, 1886).
- SERGEANT : Tubercules et cavernes biliaires (*Thèse de Paris*, 1893).
- SIMON : Dissémination du bacille typhique par la cholécystite typhique (*Klinische Jahrbuch*, 1907, t. XVII, f. 2).

- SIMON et DENNEMARK : Die Ausscheidung von Typhusbacillen, etc. (*Deutsche milit. Zeitschrift*, 1907, f. 3, p. 86).
- SISTO : *Archivo per le Scienze mediche*, 1906, t. XXX, f. 3.
- STADLER : *Cystitis typhosa* (*Deutsche medizin. Woch.*, 1907, n° 9, p. 365).
- THOMAS : Typhus untersuchungen während des Jahres, 1905-1906 (*Klin. Jahrb.*, t. XVII, f. 2).
- THOMAS et SCHALBERG (*The Lancet*, 1904, p. 570).
- VAS : Ueber Typhusbakteriurie, etc. (*Wien. klin. Wochensch.*, 1906, n° 13).
- VELARDE : Contribution à l'infection aiguë des voies biliaires par le bacille d'Eberth (*Thèse de Paris*, 1909).
- VENEMA et GRUNEBERG (*Berlin. klin. Woch.*, 1907, n° 12, p. 333).
- VERBISIER : Cirrhoses biliaires d'origine éberthienne, avec lithiase (*Thèse de Paris*, 1907).
- WASSILJEFF : Bakteriologie u. Kryoscopie des Abdominaltyphus (*Zeitch. f. Hygiene*, 1907, t. LV, f. 3).
- WATHELET : Recherches bactériologiques sur les déjections dans la fièvre typhoïde (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1895, p. 252).
- WELCH : Additionnal note concerning the intravenous inoculation of the bacillus typhi abdominalis (*John Hopkins Hospit. Bull.*, 1891, n° 15, p. 121).
- WRIGHT et SEMPLE : On the presence of typhoid bacilli in the urine of patients suffering from typhoid fever (*The Lancet*, 1895, p. 196).

II

ICTÈRES INFECTIEUX

- P. ABRAMI, RICHET FILS et MONOD : Ictère hémotogène streptococcique, au cours d'une septicémie puerpérale. Absence d'angiocholite. Acholie pigmentaire vésiculaire (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 4 mars 1910).
- ABRAMOW : Contribution à la pathogénie de l'ictère (*Arch. f. path. Anat. u. Phys.*, août 1905).
- ARDIN-DELTEIL : Pneumonie avec ictère. Hépatite et angiocholite descendantes pneumococques (*Bulletin de la Société de médecine d'Alger*, 10 février 1909, et *Tribune médicale*, 13 mars 1909, n° 11).
- ARNOULD et COYNE : Mémoire sur une épidémie d'ictère grave observée à Lille (*Gazette médicale de Paris*, 1878).
- AUCHÉ et COYNE : Ictère grave, chez une petite fille de dix ans (*Congrès de médecine interne de Bordeaux*, août 1895).
- AUDIBERT : L'ictère catarrhal prolongé (*Revue de Médecine*, 1907, p. 545).
- L'ictère pléiochromique éberthien (*Revue de Médecine*, 10 juillet 1909, p. 571).
- BABÈS : Sur la dégénérescence hépatique aiguë streptococcique (*Virchow's Archiv f. anat. Path.*, 1894).

- V. BAMBERGER : Ikterus bei Pneumonie (*Allg. Wiener med. Zeitschrift*, 1886).
- BANTI : Un cas d'ictère infectieux bénin (*Deutsche med. Woch.*, 1895, n° 31).
- BAR et RÉNON : Ictère grave, chez un nouveau-né atteint de syphilis hépatique, paraissant dû au *proteus vulgaris* (*Bulletin de la Société de Biologie*, 18 mai 1895).
- BLUMENTHAL : Ueber das Vorkommen von Typhus und Paratyphusbazillen bei Erkrankungen der Gallenwege (*Münchn. mediz. Woch.* 1904, n° 37, p. 1641).
- BOIX : Nature et pathogénie de l'ictère grave d'après les données bactériologiques (*Archives générales de Médecine*, août 1896).
- BRODOWSKI et DUNIN : Une observation de la maladie infectieuse de Weil, avec issue mortelle (*Gazeta Lekarska*, Varsovie, 1888, n° 37).
- CHAUFFARD : Des ictères infectieux bénins (*Sem. med.*, 24 juillet 1889).
- DALCHÉ : Ictère infectieux à rechute (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 12 juin 1896).
- H. DOMINICI : Un cas de pneumonie généralisée (*Bulletin de la Société anatomique*, 1895).
- DRASCHE : Ikterus bei Pneumonie (*Canstatt Jahrb.*, 1860, t. III).
- DUCAMP (*Revue de Médecine*, 1890, p. 520).
- DUFLOQ et LE DAMANJ : De l'infection pneumococcique généralisée, dans la pneumonie (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 1897).
- FR. EHRLICH : Biliöser Typhus (*Deutsche med. Woch.*, 18 octobre 1906, n° 42, p. 1704).
- ÉMERY : Pneumonie. Ictère grave (*Bulletin de la Société anatomique*, 1875).
- EPPINGER : Sur la pathogénie de l'ictère catarrhal (*Wien. klin. Woch.*, avril 1908, n° 14, p. 480).
- ETIENNE : Ictère catarrhal éberthien (*Revue Médecine de l'Est*, 1908).
- FRIEDLER : Zur Weil'schen Krankheit (*Arch. f. klin. Med.*, 1888, t. XLII, p. 261).
- GALLIARD : Pneumonie bilieuse (*Médecine Moderne*, 1894).
- GILBERT et GRENET : Pathogénie de l'ictère dans la pneumonie (*Bulletin de la Société de Biologie*, 1898, et *Archives générales de Médecine*, février 1899).
- GILBERT et LIPPMANN : La réaction agglutinante dans l'ictère (*Bulletin de la Société de Biologie*, 26 décembre 1903).
- De l'ictère catarrhal d'origine éberthienne (*Bulletin de la Société de Biologie*, 23 janvier 1904).
- GIRODE : Quelques faits d'ictères infectieux (*Archives générales de Médecine*, janvier 1891).
- GRENET : Le foie pneumonique (*Thèse de Paris*, 1899).
- GRIMME : Ein unter den Bilde der Weilschen Krankheit verlaufender Fall von Typhus abdominalis, etc. (*Münchn. med. Woch.*, 10 septembre 1907, n° 37, p. 1822).
- GRIESINGER : *Traité des maladies infectieuses*, 2^e édit., Vallin, 1877, p. 339 à 342).

- HANOT : Considérations générales sur l'ictère grave (*Semaine médicale*, 5 août 1893).
- Sur l'ictère grave hypothermique (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 7 avril 1893).
- Ictère grave avec hypothermie dû à une injection colibacillaire (*Bulletin de la Société de Biologie*, 17 février 1894).
- Ictère grave hypothermique colibacillaire (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 4 mai 1893).
- Ictère grave hyperthermique sans colibacille (*Bulletin de la Société de Biologie*, 3 novembre 1894).
- Ictère par dislocation de la travée (*Semaine médicale*, 11 décembre 1893).
- Ictère infectieux bénin, à rechute (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 12 juin 1896).
- HARBITZ : Atrophie jaune aiguë du foie, d'origine infectieuse, streptococcique (*Norsk. Magaz. for Lægevid.*, janvier 1906).
- HUBER : Die neue infectiose Krankheit in der Armee (*Ulmer Deutsche milit. Zeitschrift*, 1888).
- JAEGER : Die Oëtiologie des infectiosen Ikterus, etc. (*Zeitschrift für Hygiene*, 1892, t. XII, p. 525).
- JOACHIM : Zur Trage der Gruber-Widal'schen Reaktion beim Ikterus (*Wiener klin. Wochens.*, 1903, t. XXXV, p. 988).
- LABBÉ (M.) : Pneumonie, péricardite purulente, hépatite diffuse, ictère (*Bulletin de la Société anatomique*, 1896, p. 898).
- LEMIERRE : Ictère infectieux bénin dû à un bacille paratyphique B (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, novembre 1910).
- LEMIERRE et ABRAMI : L'infection éberthienne des voies biliaires (*Archives des maladies de l'appareil digestif*, janvier 1908, p. 1).
- L'ictère pneumococcique (*Presse Médicale*, 2 février 1910, n° 10).
- LÉTIENNE : De la bile à l'état pathologique (*Thèse de Paris*, 1891).
- LOREY : Ueber einen Fall von Cholecystitis paratyphosa (*Münchn. med. Woch.*, 1908, n° 1, p. 15).
- MATHIEU : Typhus hépatique bénin, rechute, guérison (*Revue de Médecine*, juillet, 1886).
- MAZOTTI : Observations cliniques sur l'ictère dit infectieux (Bologne, 1889, in *Revista medica*).
- MULLER (FR.) : *Zeitschrift f. klin. Medicin*, 1887, Bd XII, p. 79.
- NAUWERCK : Zur Kenntniss der Fieberhaften Gelbsuchte (*Münchn. med. Woch.*, 1888, n° 33).
- NETTER et RIBADEAU-DUMAS : Intervention fréquente du bacille paratyphique A de Brion et Kayser, dans l'étiologie des ictères fébriles (*Bulletin de la Société de Biologie*, 11 novembre 1903, p. 436).
- Nouveaux cas d'ictères dus à des infections paratyphoïdes (*Bulletin de la Société de Biologie*, 18 novembre 1903, p. 450).
- PETROW : De la pneumonie fibrineuse biliaire (*Bulletin médical*, 12 septembre 1897, p. 863).
- PICK : Pathogénie de l'ictère (*Société impériale et royale des médecins de Vienne*, Bulletin novembre 1906).

- PILLIET : Examen histologique du foie, dans deux cas de pneumonie biliaire (*Bulletin de la Société anatomique*, 1890).
- Les ictères infectieux bénins et la maladie de Weil (*Progrès médical*, octobre 1890).
- QUÉNU et JOLTRAIN (E.) : Etude clinique et anatomique de deux cas d'ictère grave (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 19 mars 1909).
- RENNERS : Pathogénie de l'ictère (*Société de Médecine internationale de Berlin*, Bulletin 17 février 1896).
- ROGER et DEMANCHE : Sur un cas de cholécystite à bacille paratyphique B (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 17 février 1908, p. 236).
- SABOURIN : Fièvre typhoïde. Ictère grave. Mort (*Revue de Médecine*, 1882, p. 600).
- SACQUÉPÉE et FRAS : Pathogénie de l'ictère catarrhal ; rôle des bacilles typhique, paratyphique et coli (*Bulletin de la Société de Biologie*, 25 novembre 1903, p. 534).
- SANDER (*Deutsche Klinik*, 1861, p. 70).
- SAVY et DELACHANAL : Ictère infectieux d'origine éberthienne (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon*, 15 décembre 1908).
- SILVESTRINI : Polyarthrite. Endocardite. Ictère et septicémie gonococcique (*Revista critica di Clin. med.*, 1903, n° 25).
- THIROLOIX et DEBRÉ : Fièvre jaune nostras (*Revue de Médecine*, 1909, p. 188).
- TROISIER (J.) : Ictère et urobilinhémie hémolytiques au cours de la pneumonie (*Bulletin de la Société de Biologie*, 3 juillet 1909, p. 46).
- TYMOWSKY : De l'ictère infectieux fébrile (*Thèse de Paris*, 1889).
- VINCENT : Contribution à l'étude bactériologique de l'ictère grave (*Société de Biologie*, 6 mai 1893).
- WASSILJEFF : Ueber infektiösen Ikterus (*Wien. Klin.*, 1899, n° 9).
- WEIL : Ueber eine eigenthümliche mit Miltztumor, Ikterus und Nephritis einhergehende Infektionskrankheit (*Deutsche Arch. f. klin. Med.*, 1886, bd. XXXIV).
- WIDAL et ABRAMI : Ictère grave infectieux avec rétention et urémie séché par azotémie. Perméabilité des voies biliaires. Hyperplasie des cellules hépatiques (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 13 novembre 1908).
- WIDAL, LEMIERRE, ABRAMI et KINDBERG : Ictère grave hémolytique, d'origine septicémique, dû au bacillus perfringens (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, novembre 1910).
- WIDAL, LEMIERRE et BÉNARD (R.) : Ictère infectieux bénin au cours d'une septicémie paracolibacillaire (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 17 décembre 1909).
- WYSS : Sur la doctrine de l'ictère catarrhal (*Archives générales de Médecine*, 1868, vol. I, p. 231).
-

TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION	1
II. PREMIÈRE PARTIE : Le mécanisme des infections biliaires	3
A. L'infection ascendante	4
B. L'infection autogène	14
C. L'infection descendante.	22
III. DEUXIÈME PARTIE : Les ictères infectieux	44
A. <i>La voie suivie par l'infection</i>	47
1° Ictères graves infectieux.	48
2° Ictères infectieux secondaires	88
a) Pneumonie	89
b) Pneumobacillose.	104
c) Streptococcies	109
d) Gonococcie.	112
e) Syphilis	114
3° Ictères primitifs, catarrhaux et infectieux bénins	117
B. <i>La physiologie pathologique de l'ictère</i>	141
IV. CONCLUSIONS.	153
V. BIBLIOGRAPHIE.	159
